

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica



TESIS DOCTORAL

Material de acondicionamiento primario de medicamentos

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

M^a Isabel Rodríguez Tejonero

Directores

María Dolores Veiga Ochoa
Rafael Puerto Cano

Madrid, 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica



**MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
DE MEDICAMENTOS**

TESIS DOCTORAL

MARÍA ISABEL RODRÍGUEZ TEJONERO

Madrid, Marzo 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica



MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO DE MEDICAMENTOS

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

M^a Isabel Rodríguez Tejonero

Bajo la dirección de los doctores
María Dolores Veiga Ochoa
Rafael Puerto cano

Madrid, 2014



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO DE MEDICAMENTOS

M^A ISABEL RODRÍGUEZ TEJONERO

MADRID, 2014



MARÍA DOLORES VEIGA OCHOA, PROFESORA TITULAR ADSCRITA AL DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID Y RAFAEL PUERTO CANO, DIRECTOR TÉCNICO DE OFICINA DE FARMACIA DE MADRID

CERTIFICAN:

Que la presente memoria experimental y bibliográfica elaborada por la licenciada en Farmacia, Doña MARÍA ISABEL RODRÍGUEZ TEJONERO, titulada "Material de acondicionamiento primario de medicamentos" ha sido realizada bajo su dirección, y al estar concluida, autorizan su presentación para que sea juzgada por el tribunal correspondiente. Y para que así conste firman la presente certificación en Madrid, a 25 de marzo de 2014.

AGRADECIMIENTOS

Desde estas líneas pretendo expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que durante estos años han estado a mi lado, familia, amigos, compañeros y que de una u otra manera han contribuido a que esta tesis haya llegado a su fin.

En primer lugar agradecer a mi directora de tesis, M^a Dolores Veiga, no solo el haber compartido conmigo sus valiosos conocimientos y experiencia profesional, sino también su cercanía, comprensión y paciencia en tantos momentos de incertidumbre. Gracias por tu ejemplo de perfección.

A Rafael Puerto por animarme a comenzar este largo camino que ha sido la elaboración de la tesis y por su ayuda al comienzo de mi actividad profesional.

A la Junta de Gobierno del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid por aprobar que pudiera realizar estos estudios.

A mis padres por su eterna entrega, por darme todo sin esperar nada a cambio. Gracias por vuestro cariño, protección y apoyo. A mi madre por su infinito espíritu de sacrificio y a la memoria de mi padre, por su ejemplo de bondad y sencillez.

A Jose Luis, gracias por tu compañía y apoyo, por compartir mis logros y mis fracasos. Gracias por haberme hecho creer cada día que podía hacerlo y animarme siempre a continuar.

A mis hijas, Carla y Claudia, motivo e impulso primordial para la culminación de esta tesis. Gracias a vosotras porque me hacéis levantarme cada día para vivir juntas una aventura diferente y por enseñarme tantas y tantas cosas que no figuran en los libros. Me habéis hecho crecer mucho.

A todos vosotros muchas gracias, sin vosotros no hubiera sido posible terminar este trabajo.

"Nada es veneno, todo es veneno, la diferencia está en la dosis". Paracelso

ÍNDICE

OBJETIVO DE LA TESIS.....	13
CAPÍTULO I: Introducción.....	17
Antecedentes históricos.....	19
Funciones del material de acondicionamiento primario.....	23
Materiales utilizados en la fabricación de envases de medicamentos.....	31
Vidrio.....	31
Plástico.....	32
Materiales elastómeros.....	45
Metal.....	50
Clasificación de los envases farmacéuticos.....	51
CAPÍTULO II: Farmacopeas y legislación.....	61
Farmacopeas.....	63
Real Farmacopea Española.....	64
USP.....	71
Farmacopea Japonesa.....	77
Normas españolas, europeas e internacionales.....	88
Agencia Europea de Medicamentos (EMA).....	89
Food and Drug Administration (FDA).....	92
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).....	104
Organización Mundial de la Salud (OMS).....	105
Comité Internacional de Armonización (ICH).....	112
Otras normas que regulan los envases de medicamentos.....	113
CAPÍTULO III: Información de fabricantes, proveedores y laboratorios farmacéuticos.....	117
Envases de vidrio.....	120
Envases de plástico.....	154
Elastómeros.....	206
Envases de metal.....	211

CAPÍTULO IV: Interacciones medicamento-envase.....	247
Interacciones medicamento-envase de vidrio.....	253
Rotura y grietas.....	255
Delaminación y descamación.....	256
Adsorción de proteínas.....	257
Extraíbles y lixiviables en envases de vidrio.....	271
Interacciones medicamento-envase de plástico.....	281
Adsorción y absorción en envases de plástico.....	281
Extraíbles y lixiviables en envases de plástico.....	293
DHEP (dietilhexilftalato).....	295
Permeabilidad.....	321
Interacciones medicamento-elastómero.....	332
Alergia al látex.....	332
Coring.....	358
Interacciones medicamento-metal.....	365
Bisfenol A.....	367
Jeringas precargadas.....	384
Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD).....	393
Estabilidad de medicamentos en SPD.....	412
CONCLUSIONES.....	433
GLOSARIO.....	437
BIBLIOGRAFÍA.....	445

ABSTRACT

This thesis evaluates the immediate packaging material for drugs. The requirements for these materials are established by regulatory agencies like the Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA) and Spanish Agency for Medicines and Health Products (AEMPS). Likewise, the pharmacopoeias

develop more or less detailed way, characteristics of raw materials and containers made with them and the tests that must meet to be suitable to accommodate different kinds of drugs. Therefore we have analyzed and compared the Royal Spanish Pharmacopoeia (RFE), United States Pharmacopoeia (USP) and Japanese Pharmacopoeia (JP). In order to confirm whether these requirements are met, it is decided to collect information from pharmaceutical packaging manufacturers, suppliers and pharmaceutical companies. We contact them via telephone, mail and visiting their respective websites.

All pharmaceutical formulations are in direct contact with the primary packaging during the manufacturing process, during storage and until use. This material may interact and modify the content and quality of the material itself. The possible interaction will be conditioned by the type of material used in the manufacture of the package, the aggregation state of the drug preparation, the manufacturing process of the medicinal components of the immediate formulation and route of administration. Possible interactions drug-container due to migration processes which can be of different nature. It may be possible to produce loss of the components of the preparation by adsorption to container walls, absorption or loss of formulation components thereof permeation through the container walls and access to outside. Moreover it can cause migration of package constituent to content: "extractable" and "leachable" substances are components of primary packaging material that could potentially go to the drug and cause health problems in the patient. Also, if the package is permeable material allows entry into volatile components, which are on the outside of the container. Therefore, there has been a literature search to assess the health impact of this interaction and confirm whether the requirements established by the pharmacopoeias are sufficient to ensure the safety of pharmaceutical packaging. It is intended, first established justify restrictions and otherwise expose arguments that make us reflect on the need to revise the limits for certain substances that are part of the packaging material for possible toxicity to the patient, as is the case of diethyl hexyl phthalate (DEHP), a plasticizer for polyvinyl chloride (PVC) supported by the three pharmacopoeias studied, or bisphenol A (BPA), organic compound used as a monomer to produce polycarbonate plastic and epoxy-phenolic resins used as coating aluminum tubes. Use of natural latex is also admitted, despite the risk entailed during the administration of drugs that have been packed in containers made of latex (such as vials) for people who are allergic to this substance. Therefore, a more comprehensive control of these containers should be exercised, avoiding, to the extent possible, the use of natural rubber.

Moreover, the increasingly common practice of repackaging medicines in Custom Dosing Systems is useful to facilitate adherence to polymedicated patients but has the disadvantage of having to remove the medication from its original container. In the absence of information on the conservation condition of each medicinal product outside its original packaging, we can't ensure that their properties are maintained. It should deepen stability studies of drugs in this type of devices to ensure their safety and efficacy.

OBJETIVO

La Agencia Española del Medicamento, durante el año 2011, publicó alertas de calidad sobre más de 400 lotes de diferentes especialidades farmacéuticas, con sus consecuentes retiradas cautelares y definitivas. Dentro de los lotes retirados, más del 40% se debieron a defectos relacionados con el envase (www.aemps.gob.es/). Estos datos corroboran la importancia del envase dentro del mundo farmacéutico, donde no sólo debe ser capaz de proteger y contener el medicamento, sino que también juega un papel imprescindible como elemento de comunicación hacia todos los profesionales implicados en su dispensación y/o administración, así como hacia el mismo paciente. Con el fin de profundizar en el conocimiento de los envases de medicamentos se abordó el desarrollo de esta tesis doctoral, con objetivos concretos.

El primer objetivo es analizar y comparar las especificaciones establecidas para los envases farmacéuticos en tres farmacopeas de reconocido prestigio: Real Farmacopea Española (RFE), Farmacopea de los Estados Unidos (USP) y Farmacopea Japonesa (JP), de esta manera se podrá valorar si hay uniformidad de criterios en los requisitos exigidos. En este sentido es pertinente debatir si estos requerimientos son suficientes para asegurar la seguridad y eficacia del medicamento.

Como segundo objetivo se ha optado por el estudio de páginas web de las agencias reguladoras (AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, EMA: Agencia Europea de Medicamentos, FDA: Food and Drug Administration) y normas publicadas por organismos nacionales e internacionales referentes al material de acondicionamiento primario de medicamentos, ya que estas normas complementan y actualizan la información disponible en las farmacopeas.

El tercer objetivo ha sido comprobar mediante revisión bibliográfica de casos concretos de interacción medicamento-envase, si algunos de los productos permitidos en farmacopeas pueden derivar en algún riesgo potencial para la salud o confirmar las razones por las que una determinada sustancia está prohibida o es de uso restringido. Con estos estudios se pretende evidenciar que existe un riesgo potencial de interacción entre el envase y el medicamento que alberga. Debido al riesgo sanitario de esta posible interacción podría ser útil clasificar los envases farmacéuticos según tengan mayor o menor riesgo de interaccionar con el medicamento.

Estos objetivos se establecen con el fin de determinar si el material de acondicionamiento primario de medicamentos es inocuo, así como poner en entredicho su fiabilidad a medio/largo plazo.

Para ello se ha articulado la tesis en diferentes capítulos. Tras el primer capítulo de introducción donde se detallan las funciones del material de acondicionamiento primario y se describen los materiales empleados en su fabricación, se desarrolla el Capítulo II donde se profundiza en los requisitos que deben cumplir los envases de medicamentos, tanto los instaurados en farmacopeas como los establecidos en las normas publicadas por distintas entidades de reconocido prestigio como la AEMPS, EMA o FDA, entre otras. Por otra parte, una vez realizada esta descriptiva, se cree conveniente confirmar si efectivamente estos requisitos se cumplen por parte de los fabricantes, proveedores y laboratorios farmacéuticos que hacen uso de estos envases, para ello se recopila esta información en el Capítulo III.

Como última inquietud, nos queda ratificar si cumpliendo con todos estos requisitos, el envase es apto para mantener inalteradas las propiedades de la preparación medicamentosa que alberga o, por el contrario, se puede producir interacción medicamento-envase capaz de alterar la seguridad y eficacia del medicamento. Para contrastar este último punto, se lleva a cabo una revisión bibliográfica que se comenta en el Capítulo IV.

CAPÍTULO I:

Introducción

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En los pueblos de la antigüedad, los recipientes para conservar los medicamentos eran de diversas formas y tamaños, fabricándose con los materiales más diversos: vasos, copas y ánforas de vidrio, loza, cuerno, cobre, oro, plata, bronce o estaño y cajas de madera o metálicas (Gómez-Caamaño, 1982).

Las cajas de madera, toscas o policromadas, fueron muy utilizadas en las farmacias antiguas como contenedores de los llamados "simples" de origen vegetal (flores, hojas, raíces, semillas); mineral ("terra sigilata" o tierra sellada, piedras semipreciosas trituradas de procedencia diversa, etc.) o animal (cuerno de unicornio, carne de serpiente, etc.) usados en la confección de medicamentos (www.ub.edu/museufar/).

Dioscórides, nacido en el siglo I, publicó su célebre *Materia Médica* en cinco libros donde se estudian los medicamentos y los venenos. Aconseja que las semillas se conserven en papel, las flores en cajas de madera y los productos húmedos más alterables, en recipientes de metal, cristal, cuerno o loza. Así se conservaron los medicamentos en las farmacias durante 1.500 años (Esteve de Sagrera y González-Núñez, 2005).

Como envase, el vidrio es junto a la cerámica el material más antiguo y más utilizado por el hombre para la conservación y el almacenamiento de sus productos; desde los principios de la civilización ha servido como envase para vinos, aceites, perfumes y medicamentos. Se han hallado restos de vidrio en zonas de Asia Menor, Mesopotamia y del antiguo Egipto que datan de unos 5.000 años a.C. y que, según parece, no eran más que restos de esmaltes que se usaban para decorar objetos de cerámica. Los primeros objetos compuestos íntegramente en vidrio que se han encontrado datan del 2.100 a.C., con los que se empleaba una técnica similar a la de

la cerámica: el moldeado. La razón por la que los antiguos podían fabricar fácilmente el vidrio residía en que tenían en abundancia los materiales que necesitaban para su elaboración (caliza, carbonato sódico y sílice o arena). Fueron los egipcios los que impulsarían en mayor medida el uso del vidrio como material decorativo y de uso doméstico, la primera fábrica de la que hay referencias históricas, es en el 1.500 a.C, en Egipto. A principios del siglo XX se pasa de la fabricación de envases de vidrio de forma artesanal a la fabricación automática y producción en serie (<http://facaf.org.ar/>).

La Farmacia árabe empleó albarelos para conservar los medicamentos y adornar sus boticas, el recipiente de cerámica específicamente farmacéutico; era frecuente que fueran vidriados debido al dominio de esa técnica que ofrecía unos resultados muy de su agrado.

Los albarelos eran vasijas cilíndricas de boca ancha, más estrechas en la parte central para facilitar su manejo. Tenían una tapa para evitar que el contacto con el exterior estropease el medicamento y una inscripción indicaba su contenido (Esteve de Sagrera y González-Núñez, 2005). Se adornaban con motivos geométricos o dibujos policromados en los que aparecían flores, frutos, animales y personas, muchas veces con motivos mitológicos. Estos recipientes además de almacenar los fármacos, adornaban las boticas, las embellecían haciendo de las farmacias pequeños museos relacionados con el arte de curar (www.ub.edu/museufar/).

Junto con los albarelos convivieron los frascos de vidrio funcionales y prácticos, sin otro objetivo que el de poner los fármacos a disposición del farmacéutico (Esteve de Sagrera y González-Núñez, 2005). Las botellas de vidrio, liso o grabado, incoloro o de colores, son unos de los recipientes más usados para envasar medicamentos, especialmente a partir de la industrialización de la farmacia (www.ub.edu/museufar/).

Durante el siglo XIX se desarrolla de forma imparable el proceso de industrialización del medicamento; a finales de ese siglo, los medicamentos manufacturados pasaron a denominarse "especialidades farmacéuticas" y no tardó en aparecer en todo el mundo una regulación que normalizaría su obtención industrial y su puesta en el mercado. En España, por Real Decreto del 6 de marzo de 1919, se aprobaba el primer Reglamento para la elaboración y venta de especialidades farmacéuticas; la propia definición de especialidad farmacéutica hacía referencia al material de acondicionamiento: *"Todo medicamento de composición conocida, distinguido con el nombre del autor o denominación convencional, dispuesto en envase uniforme y precintado para la venta en la farmacia"*. En los años siguientes a la segunda Guerra Mundial se extendió en la industria y en el comercio el uso de materias plásticas. El desarrollo de nuevos polímeros y elastómeros, especialmente en los años sesenta, setenta y ochenta y su aplicación en envases farmacéuticos, revolucionaron las formas de dosificación y la aplicación de medicamentos en todo el mundo (<http://facaf.org.ar/>).

El envase del medicamento ha ido evolucionando con el tiempo y se debe seguir adecuando a las necesidades de la población que hace uso de ellos. Así, el actual envejecimiento de la población, nos hace recapacitar sobre el diseño de los envases, requiriendo ser difíciles de abrir por niños para evitar intoxicaciones pero fáciles de usar por ancianos. Las personas de la tercera edad tienen dificultad para

abrir los envases de medicamentos, los envases pequeños como los colirios o tubos de comprimidos efervescentes son los más difíciles de manipular; también es difícil la apertura para personas con artritis reumatoide, con parkinson y otros problemas que reducen la movilidad de las manos. Además, las personas de la tercera edad no identifican de manera clara la fecha de caducidad ya sea porque la tinta de impresión no es la adecuada o porque los números tendrían que ser más grandes para facilitar su lectura; también sería conveniente redactar los prospectos de una forma más clara. Los envases de uso complejo favorecen el incumplimiento terapéutico que es responsable entre otras causas de la disminución de la efectividad de los tratamientos.

Los gobiernos han legislado a favor de la protección de los usuarios ocasionando cambios fundamentales en los envases farmacéuticos; algunas de las normas más significativas han sido la “Poison Prevention Packaging Act” de 1970 que determinó el uso de sellos o tapas “a prueba de niños” en los productos destinados a ser dispensados vía oral y la regla 21CFR 211.132 de 1982 que introdujo el uso de elementos que evidenciaran la manipulación indebida de los productos farmacéuticos. Ambas normas fueron emitidas por la FDA en los EE.UU. pero han tenido repercusiones en la industria a nivel mundial.

Por otra parte, las nuevas tecnologías y el uso generalizado de internet está haciendo surgir de forma desmedida la compra de medicamentos a través de internet con la consiguiente duda acerca de su autenticidad, por ello la FDA en su informe “Combating Counterfeit Drugs”, establece que la industria farmacéutica debe adoptar una estrategia a varios niveles para luchar contra la falsificación, además la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios especifica en su artículo 15.6 que los envases llevarán algún dispositivo de precinto que garantice al usuario que el medicamento mantiene la composición, calidad y cantidad del producto envasado por el laboratorio.

El interés creciente por proteger el medio ambiente, hace que la normativa intente restringir los elementos del envasado y suprimir aquellos que sean innecesarios para evitar la producción de residuos inútiles. Por consiguiente, cada vez más, en la industria farmacéutica se utilizan soluciones de etiquetaje que ofrecen espacio adicional porque aportan flexibilidad para cumplir los requerimientos legales. Se han desarrollado soluciones de etiquetaje para aportar una superficie de impresión que permita incluir más información sin tener que modificar el envase y preservar el espacio para insertar los logos y otros elementos de identificación de la marca que facilitan el reconocimiento del consumidor.

De forma general se trata de facilitar al paciente el uso del medicamento, se fabrican envases menos voluminosos y más herméticos como los blíster y que faciliten su administración, como es el caso de las jeringas precargadas. Además se potencia la información al usuario y se cuida su seguridad.

En ocasiones se infravalora la importancia del envase que alberga la preparación medicamentosa, sin embargo, se debe hacer hincapié en que la elección del material de acondicionamiento idóneo es imprescindible para mantener la estabilidad y calidad de los medicamentos asegurando su seguridad y eficacia. El envasado es una actividad compleja y en continua evolución.

En el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente se establecen las siguientes definiciones (Real Decreto 1345/2007):

Acondicionamiento primario: *“El envase o cualquier otra forma de acondicionamiento que se encuentre en contacto directo con el medicamento”.*

Embalaje exterior: *“El embalaje en que se encuentre el acondicionamiento primario”.* Anteriormente, el Real Decreto 2236/1993 de 17 de diciembre que regulaba el etiquetado y el prospecto de los medicamentos de uso humano lo denominaba acondicionamiento secundario.

Etiquetado: *“Las informaciones que constan en el embalaje exterior y en el acondicionamiento primario”.*

Prospecto: *“La información escrita dirigida al paciente o usuario, que acompaña al medicamento”.*

Por otra parte, la FDA (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos define el sistema de envase y cierre (container closure system) como la suma de los materiales de acondicionamiento que contienen y protegen al unísono la forma galénica. El cierre de un envase farmacéutico forma parte del acondicionamiento primario y, como tal, contribuye a garantizar la estabilidad y la inviolabilidad del contenido.

FUNCIONES DEL MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO

Se puede afirmar, que el acondicionamiento tiene dos funciones fundamentales: proteger e informar. En algunos casos, el material de acondicionamiento también forma parte del sistema de administración de un medicamento como es el caso de las jeringas precargadas y las plumas (Hernández y Navascués, 2000 y 2004).

1. El material de acondicionamiento como protección

La protección es el factor crítico más relevante, puesto que incide sobre la estabilidad y aspecto del medicamento. La protección debe ser:

- Pasiva, adoptando materiales que en ningún caso puedan reaccionar químicamente con el principio activo de forma indeseada, o liberando productos de descomposición que puedan ser tóxicos o producir productos indeseables como colores y sabores extraños.
- Activa, estableciendo una barrera adecuada que proteja al medicamento de agresiones externas (López-Tello, 1998).

La Tabla nº1 recoge los diferentes tipos de protección que proporciona el material de acondicionamiento a un medicamento.

Tabla n°1: Riesgos que pueden ser evitados mediante el acondicionamiento correcto del medicamento

PROTECCIÓN	RIESGO
Física	Golpes, caídas, presión
Ambiental	Humedad, temperatura, luz, gases
Biológica	Animales, microorganismos
Química	Reacciones degradativas
Pasiva	Manipulación malintencionada. Falsificaciones Apertura por parte de los niños

Protección mecánica

El estuche de cartón, que constituye parte del acondicionamiento secundario, puede servir como elemento de protección para preservar al envase primario de golpes o choques de carácter leve. En situaciones en las que el acondicionamiento primario es demasiado frágil, como en el caso de las ampollas de vidrio, se pueden incorporar en el acondicionamiento secundario determinados elementos de sujeción que eviten el movimiento de los envases primarios.

Las alteraciones físicas o mecánicas pueden ser secundarias a los siguientes factores:

- Daños por golpes o impactos.
- Compresión: Una presión o una carga superiores pueden distorsionar y aplastar el envase y alterar el producto que contiene.
- Vibración: Hay que considerar dos variables, la frecuencia y la amplitud, que pueden ser muy variadas. Cada uno de estos factores puede provocar distintas formas de alteración del producto, del envase o ambos (los componentes del producto se pueden separar, los tapones de rosca pueden aflojarse, las etiquetas o la decoración sufrir rozaduras, etc.).
- Abrasión.
- Punción o perforación: Un almohadillado adecuado y la resistencia a la penetración ayudan a reducir estos riesgos.

Protección ambiental

El medicamento puede encontrarse sometido a temperaturas de almacenamiento muy diversas según la climatología del país. Igual ocurre con la ubicación de los botiquines caseros, ya que algunos de ellos se encuentran en zonas de especial riesgo por su humedad ambiental o temperatura (cuarto de baño, cocina y lugares próximos a puntos de calefacción).

Factores de tipo ambiental que pueden afectar a los medicamentos:

Humedad: El agua, puede producir daños de tipo físico (ablandamiento, endurecimiento, empeoramiento del aspecto) o de tipo químico (efervescencia, hidrólisis); además, puede servir de transportador de otros contaminantes. Existen materiales, como el vidrio o ciertos metales que son totalmente impermeables y resistentes a la humedad, cosa que no ocurre con otros, como el papel, el cartón y algunos plásticos. Aunque el envase esté compuesto por materiales resistentes, es necesario asegurar la estanqueidad del cierre (Soriano *et al.*, 2000). Algunos materiales, entre ellos todos los plásticos, son hasta cierto punto permeables a la humedad e incluso los tapones de rosca que parecen formar un buen sello pueden dejar pasar cierta cantidad, dependiendo del medio de sellado, el par de torsión, la homogeneidad y forma de la superficie de sellado, el tamaño del orificio y el área circunferencial del envase (Aulton, 2004).

Temperatura: Los valores extremos de temperatura pueden causar el deterioro de los productos y también de ciertos envases. La alta temperatura acelera las reacciones degradativas, la evaporación de disolventes, etc, mientras que las bajas pueden facilitar el deterioro de algunos materiales plásticos (Vila-Jato, 1997).

Presión: Los cambios de presión atmosférica pueden afectar a ciertos materiales; esto puede ser importante cuando se fabrica un medicamento en un lugar y se tiene que enviar a otro con una altitud sobre el nivel del mar muy diferente.

Luz: Es un problema para los compuestos que sufren fotodegradación; pueden experimentar cambios en su coloración. Para evitar el acceso de la luz al medicamento, se utilizan materiales opacos o resistentes a las radiaciones, tanto en el acondicionamiento primario como en el secundario. Las sustancias que requieren protección de la luz, deben mantenerse en envases que protejan el contenido de la luz, además, el envase puede introducirse en un recipiente opaco o almacenarse en sitio oscuro. Uno de los ejemplos más conocidos es la fotodegradación del nitroprusiato de sodio (utilizado para el control de la hipertensión) en solución acuosa, que al exponerse a la luz normal tiene una vida media de sólo 4 horas, pero si esta misma solución se protege de la luz, es estable por un período mayor de un año (www.ine.gob.mx/).

Gases atmosféricos: El oxígeno es el que más problemas puede plantear, puesto que favorece la oxidación de ciertas sustancias. El dióxido de carbono puede dar lugar a cambios en el pH de las soluciones (soluciones no tamponadas en envases de plástico, sobre todo el polietileno de baja densidad, que es relativamente permeable al CO₂), pudiendo producir la precipitación de algún compuesto, así como inducir la

formación de carbonatos insolubles (Aulton, 2004). La oxidación se manifiesta algunas veces por las características organolépticas del preparado (cambios de color, a verdoso en los inyectables de morfina) o enranciamiento (en excipientes grasos) (Fauli y Trillo, 1993). La proporción habitual de permeación de los gases comunes a través del plástico es de 1:4:20 para el nitrógeno, el oxígeno y el anhídrido carbónico, respectivamente, siendo por tanto mayor la permeabilidad del último.

Contaminación atmosférica sólida (partículas): En casi todos los plásticos, aumenta por efecto de la atracción electrostática en condiciones de sequedad, pues las cargas eléctricas atraen a las partículas de aire atmosférico, incrementando inevitablemente el riesgo de contaminación microbiológica (Aulton, 2004).

Protección biológica

Los problemas asociados a este apartado pueden ser debidos al ataque de animales, o al desarrollo de bacterias, hongos y levaduras. Hay que destacar el ataque que, en condiciones elevadas de humedad, puede sufrir el papel o el cartón por hongos, así como la fermentación que se puede producir en un medicamento con azúcares, debido a la contaminación con levaduras. Si el producto envasado es estéril y se desea que siga así, debe estar provisto de un envase que no permita bajo ninguna circunstancia el ataque de cualquier tipo de microorganismo (Soriano *et al.*, 2000).

Protección química

Se debe evitar la interacción continente-contenido, ya que puede ocasionar cambios en el contenido, entre los que se incluyen la pérdida de componentes, la aparición de nuevas especies químicas, los cambios en sus características organolépticas, las modificaciones de pH, las precipitaciones, la turbidez, etc.

Protección pasiva

La inviolabilidad asegura al usuario que el medicamento no ha sufrido ningún tipo de manipulación, desde que salió del laboratorio. Se puede conseguir usando ciertos sistemas de cerrado: sellado por fusión de las ampollas, termosellado de las tiras y blíster o cierres con anilla de seguridad. Desde el punto de vista de la seguridad, se puede evitar el acceso de los niños a los medicamentos, mediante la utilización de un acondicionamiento primario adecuado, con cierres que combinan la presión y el giro (Soriano *et al.*, 2000).

Según la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios *“los medicamentos se elaborarán y presentarán de forma que garantice la prevención razonable de accidentes, especialmente en relación con la infancia y personas con discapacidad. Los envases llevarán, en su caso, algún dispositivo de precinto que garantice al usuario que el medicamento mantiene la composición, calidad y cantidad del producto envasado por el laboratorio”*.

El ejemplo del envenenamiento con Tylenol en Estados Unidos en 1982 obligó a prestar mayor atención a la necesidad de que los envases fueran resistentes a la manipulación, se produjeron varios muertos tras la ingestión de estas cápsulas que habían sido abiertas con anterioridad para mezclar cianuro con la composición analgésica de la fórmula del Tylenol (<http://elpais.com/>).

Según la Organización Mundial de la Salud, aproximadamente un 10% de los medicamentos comprados en el mundo corresponde a falsificaciones, especialmente en aquellos territorios donde el poder adquisitivo de la población les dificulta enormemente la adquisición del mismo. Pero no se trata únicamente de un problema para los países pobres. En el primer mundo, se está observando un aumento importante de la compra de diferentes medicamentos a través de Internet, donde el anonimato permite al comprador la adquisición de supuestos remedios o perfectas imitaciones de medicamentos con restricciones legales para su dispensación como las hormonas anabolizantes o medicamentos psicótrópos, o implicaciones psicológicas asociadas a la imagen social y vida personal. Puesto que es muy difícil añadir al propio medicamento algún elemento anti-falsificaciones más allá de formas y/o colores difíciles de imitar o algún tipo de grabado, el envase se convierte en la mejor herramienta para intentar combatirlas, ya sea directamente en el material de acondicionamiento primario (por ejemplo los blíster) como en el secundario (por ejemplo la caja que agrupa varios blíster). Ante esta nueva situación global, los proveedores de envases están trabajando junto a los laboratorios y los centros tecnológicos de investigación y desarrollo en la búsqueda de nuevas soluciones y herramientas para conseguir soslayar las falsificaciones. Además de los propios laboratorios, y debido al grave problema de salud que implican los medicamentos falsificados, las autoridades sanitarias de prácticamente todos los países se están implicando en la búsqueda de medidas para la prevención y detección de las falsificaciones. De hecho, la Unión Europea ha promulgado la Directiva 2011/62/UE donde se trata expresamente la prevención de la entrada de medicamentos falsificados dentro de la cadena de suministro habitual. En el artículo 54 de dicha directiva se establece la obligatoriedad de incluir en el envase un dispositivo para poner de manifiesto la inviolabilidad previa del medicamento y un sistema para comprobar la autenticidad de cada envase individual (Prats *et al.*, 2012).

2. El acondicionamiento como información

El acondicionamiento debe presentar, de un modo normalizado, toda la información necesaria para conocer el medicamento desde un punto de vista industrial y sanitario, proporcionando información sobre sus aspectos farmacológicos y toxicológicos con el fin de conseguir una administración más segura. Toda esta información viene recogida en el etiquetado del acondicionamiento primario y en el prospecto.

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los

medicamentos de uso humano fabricados industrialmente indican que el etiquetado y prospecto de las especialidades farmacéuticas deberán ser conformes a la ficha técnica y garantizar su correcta identificación proporcionando la información necesaria para su correcta administración y uso.

El prospecto es el canal básico de información del laboratorio a los pacientes sobre el medicamento, proporcionando datos suficientes sobre la identificación de la especialidad e instrucciones para su administración, empleo y conservación. Según la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos Sanitarios, *“a fin de garantizar el acceso a la información de las personas invidentes o con discapacidad visual, en todos los envases de los medicamentos deberán figurar impresos en alfabeto braille los datos necesarios para su correcta identificación. El titular de la autorización garantizará que, previa solicitud de las asociaciones de pacientes afectados, el prospecto esté disponible en formatos apropiados para las personas invidentes o con visión parcial”*.

El estuche, es el embalaje donde se introduce el envase primario; suele estar constituido por una caja de cartulina satinada con el fin de conseguir una mejor presentación y mayor protección frente a la humedad. Una de sus funciones más importantes, además de proteger el envase primario frente a golpes, caídas o roces, es actuar como elemento de identificación externa, que permite reconocer el medicamento.

La parte segunda del Anexo III del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, establece la información que debe contener el acondicionamiento primario según se expone en la Tabla nº2.

Tabla nº2: Información que debe presentar el material de acondicionamiento primario y el embalaje exterior de los medicamentos

	EMBALAJE EXTERIOR	ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO		
		Distintos de los pequeños envases y blíster	Envases pequeños	En forma de blíster y tiras
1. Nombre del medicamento	SI	SI	SI	SI
2. Nombre del medicamento en alfabeto Braille	SI	Sólo en ausencia de embalaje exterior	Sólo en ausencia de embalaje exterior	Sólo en ausencia de embalaje exterior
3. Principios activos (composición cualitativa y cuantitativa)	SI	SI	NO	NO
4. Excipientes de declaración obligatoria	SI	SI	NO	NO
5. Forma farmacéutica y contenido	SI	SI	Sólo contenido	NO
6. Forma de administración y vía de administración	SI	SI	SI	NO
7. Advertencia: "Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños"	SI	SI	NO	NO
8. Advertencias especiales	SI	SI	SI	SI
9. Fecha de caducidad	SI	SI	SI	SI
10. Precauciones particulares de conservación	SI	SI	SI	SI
11. Precauciones especiales de eliminación	SI	SI	NO	NO

Continuación Tabla nº2

	EMBALAJE EXTERIOR	ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO		
		Distintos de los pequeños envases y blíster	Envases pequeños	En forma de blíster y tiras
12. Titular de la autorización de comercialización	Titular de la autorización de comercialización: nombre y dirección y, en su caso, el nombre del representante local	Titular de la autorización de comercialización: nombre y dirección y, en su caso, el nombre del representante local	Titular de la autorización de comercialización: nombre sólo	Titular de la autorización de comercialización: nombre sólo
13. Código Nacional	SI	SI	NO	NO
14. Lote de fabricación	SI	SI	SI	SI
15. Indicación de uso, para los medicamentos no sujetos a prescripción médica	SI	SI	NO	NO
16. Condiciones de prescripción y dispensación	SI	NO	NO	NO
17. Recuadro o espacio en blanco que permita indicar la posología recetada, duración del tratamiento y frecuencia de uso o tomas	SI	NO	NO	NO
18. Para medicamentos que contengan radionucleidos: condiciones de transporte de mercancías peligrosas	SI	SI	NO	NO

MATERIALES UTILIZADOS EN LA FABRICACIÓN DE ENVASES DE MEDICAMENTOS

Las farmacopeas recopilan los materiales que se deben utilizar en la fabricación de envases de uso farmacéutico, no obstante se pueden emplear otros polímeros aprobados en cada caso por la Autoridad competente responsable de la autorización y venta del preparado contenido en el envase (RFE, 2011). De forma general, los materiales empleados en la fabricación de envases farmacéuticos son el vidrio, el plástico, materiales elastómeros y metales.

1. VIDRIO

Se trata de un material que no presenta una estructura química definida, ni una composición constante, circunstancias que constituyen una ventaja, en cierta forma, al permitirle una mayor versatilidad relativa a las propiedades que ostenta. Se puede considerar un material no cristalino, pero cuyos componentes están dispuestos formando una estructura reticular. Esta estructura, derivada de la unión del oxígeno, con otros componentes más o menos variables, constituye el retículo vítreo (constante en todos los vidrios); entre estos componentes, hay que destacar unos elementos indispensables denominados formadores del retículo, los más utilizados en los vidrios de uso farmacéutico son el silicio y el boro. Además, con objeto de modificar las propiedades que esta estructura base confiere al vidrio, también se emplean otras sustancias conocidas como elementos deformadores de retículo (sodio, potasio, calcio y bario principalmente). Por último, existe un tercer grupo de elementos, constituidos por iones, que pueden actuar como formadores o deformadores del retículo (aluminio, hierro, manganeso, plomo y titanio) (Vila-Jato, 1997).

De todo el material empleado para contener preparaciones medicamentosas, el vidrio es el que ha alcanzado mayor difusión, se considera el material que más se acerca a las características ideales que debe cumplir el envase. Los vidrios farmacéuticos necesitan poseer una calidad muy superior a la del vidrio ordinario, principalmente en dos direcciones: resistencia a la acción disolvente-hidrolizante del agua a diversos pH y resistencia a los cambios de temperatura (Fauli y Trillo, 1993).

Ventajas del vidrio

Entre las ventajas del vidrio cabe destacar su inercia química, en general, es inerte al contacto con fármacos, no se oxida, es impermeable a los gases, prácticamente inatacable por agentes físicos, químicos y biológicos. El vidrio usado para envases farmacéuticos no presenta “migraciones” de monómeros y aditivos hacia el producto, hecho común al envasar en plásticos. Es 100% reciclable, no perdiéndose material ni propiedades en este proceso y posibilitando un importante ahorro de energía con relación a la producción.

Inconvenientes del vidrio

Uno de los grandes inconvenientes del vidrio es su gran fragilidad, que hace que se rompa o agriete fácilmente al recibir un golpe; para aumentar la resistencia a los choques se puede incorporar titanio a la red cristalina. Es cara su producción, distribución y recuperación, por otra parte su elevado peso, lo hace de difícil transporte y manejo (Salazar-Macian, 2003).

Requisitos que debe cumplir el vidrio

El envase de vidrio debe ser capaz de aislar la preparación farmacéutica que alberga en su interior de agentes externos como el aire, la humedad o las radiaciones luminosas y mostrar una elevada resistencia hidrolítica en un amplio intervalo de temperatura. Debe ser homogéneo y presentar propiedades de fusión adecuadas que le permitan evitar roturas debidas a tensiones superficiales, además poseer suficiente resistencia mecánica para poder soportar los pequeños golpes que pueda sufrir durante su manipulación. Es importante que pueda tolerar los cambios bruscos de temperatura y las diferencias de presión que experimentará durante el proceso de esterilización en autoclave.

En las farmacopeas se describen las características y requisitos que deben cumplir los distintos materiales empleados en la fabricación de envases destinados a acondicionar preparaciones medicamentosas.

2. PLÁSTICO

Estructuralmente consideradas, son moléculas muy polimerizadas que una vez solidificadas pueden quedar con las más variadas cualidades de dureza, flexibilidad, transparencia y opacidad, insolubilidad total o solubilidad condicionada a determinados disolventes, con lo que se cubre un amplio campo de aplicaciones. Además de cumplir

condiciones físicas de impermeabilidad, de resistencia mecánica y de temperatura (esterilización) hay que exigirles absoluta inocuidad y suficiente inercia química, la cual no resulta siempre satisfactoria en contacto con las formas farmacéuticas líquidas.

Ventajas de los plásticos

Una de las ventajas fundamentales de los plásticos es su gran versatilidad, es muy fácil de transformar, pudiéndose obtener recipientes con gran variedad de formas y diseños, además puede ser de muy flexible a muy rígido. Debido a su bajo peso y a que es resistente a los golpes, el transporte y almacenamiento es fácil. Además protege el contenido de la luz en el caso de plásticos opacos o coloreados. Por lo general es más barato que el vidrio (Fauli y Trillo, 1993).

Inconvenientes de los plásticos

Todo plástico es permeable, en mayor o menor grado, a gases y vapores, permeabilidad que aumenta en proporción directa con la temperatura; esta es quizás la principal desventaja de los materiales plásticos, pues el contenido puede verse afectado por el ataque de las sustancias gaseosas existentes en el medio ambiente y que pueden atravesar el envase yendo hacia el interior del mismo. Además presenta con normalidad fenómenos de adsorción y absorción de sustancias debido a la complejidad de sus composiciones y cede sustancias propias con relativa facilidad por el mismo motivo apuntado anteriormente. El producto envasado puede pasar largo tiempo en contacto directo con el plástico sometido a diversas condiciones externas (temperatura, humedad, luz) y con ello, se hace posible sin más requisitos el desarrollo de efectos recíprocos entre el plástico y la preparación medicamentosa.

Polímeros más utilizados en la fabricación de plásticos de uso farmacéutico

Según el proceso de fabricación, los plásticos pueden clasificarse en dos grupos: termorrígidos y termoplásticos (Fauli y Trillo, 1993).

Termorrígidos: Son aquellos que al reaccionar las sustancias que los forman, se endurecen y dan lugar a masas definitivamente sólidas, de estructura irreversible. Con ello pierden su plasticidad, un calentamiento posterior no lo ablandaría ya, sino que los destruiría. Podrían clasificarse, a su vez, en fenoplásticos, aminoplásticos y poliésteres (obtenidos haciendo reaccionar ácidos dicarboxílicos con polialcoholes).

Termoplásticos: Mucho más extendidos en sus aplicaciones industriales, tienen mayor interés en Farmacia. Todos ellos forman materias sólidas, de variable consistencia, que va desde una total flexibilidad hasta una gran dureza, pero que al calentarse se ablandan y admiten cambios de forma que conservan una vez enfriadas.

La Sociedad de la Industria de Plásticos (SPI por sus siglas en inglés), desarrolló en 1988 unos símbolos que identifican el contenido de resina del recipiente en el que se han colocado los símbolos. Durante más de 20 años, el sistema del código de identificación de resinas de la SPI ha facilitado el reciclaje de los plásticos después de utilizados por el consumidor. Los propósitos del código original de SPI fueron brindar un sistema coherente para facilitar el reciclado de los plásticos usados,

ofrecer un medio para identificar el contenido de resina de los envases y ofrecer una codificación para los seis tipos de resinas más comunes, y una séptima categoría para todos los otros tipos que no estén dentro de los códigos 1 al 6. Las categorías 1 a la 7 son: 1) tereftalato de polietileno (PETE o PET); 2) polietileno de alta densidad (HDPE); 3) cloruro de polivinilo (PVC o vinilo); 4) polietileno de baja densidad (LDPE); 5) polipropileno (PP); 6) poliestireno (PS); y 7) otros, incluyendo materiales elaborados con más de una de las resinas de las categorías 1 a la 6 (Figura n°1) (www.astm.org/).

Figura n°1: Código de identificación de resinas de plástico



A. Polietileno

El polietileno (PE) es un material termoplástico, blanquecino, de transparente a translúcido, y es frecuentemente fabricado en finas láminas transparentes. Las secciones gruesas son translúcidas y tienen una apariencia de cera. Mediante el uso de colorantes pueden obtenerse una gran variedad de productos coloreados. Por la polimerización de etileno pueden obtenerse productos con propiedades físicas muy variadas, estos productos tienen en común la estructura química fundamental $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)_n$.

Este tipo de polímero se creó para usarlo como aislamiento eléctrico, pero después han encontrado muchas aplicaciones en otros campos, especialmente como película y para envases. Algunas de las propiedades que hacen del polietileno una materia prima tan conveniente para miles de artículos manufacturados son, entre otras su bajo peso, flexibilidad, tenacidad y alta resistencia química. La estabilidad e inercia químicas son perfectas para las soluciones acuosas, pero no resulta tan seguro su contacto con disolventes orgánicos o con sustancias grasas (Faulí y Trillo, 1993). Es importante destacar que el polietileno se utiliza sin plastificantes, es decir, prácticamente sin coadyuvantes. Las únicas sustancias extrañas que pueden contener son trazas de catalizadores (cromo o titanio) y pequeñas proporciones de estabilizantes. Los ensayos que se deben realizar a este tipo de plástico para utilizarlo como material de acondicionamiento de medicamentos, están descritos en la Real Farmacopea Española.

En general, se describen dos tipos de polietileno: de baja densidad (LDPE) y de alta densidad (HDPE). El de baja densidad tiene una estructura de cadena enramada, mientras que el polietileno de alta densidad tiene esencialmente una estructura de cadena recta. El polietileno de baja densidad fue producido comercialmente por

primera vez en el Reino Unido en 1939. El polietileno de alta densidad fue producido comercialmente por primera vez en 1956-1959 mediante los procesos de Philips y Ziegler utilizando un catalizador especial. En estos procesos la presión y temperatura para la reacción de conversión del etileno en polietileno fueron considerablemente más bajas.

Polietileno de baja densidad o ramificado (LDPE): Es flexible, color lechoso, translúcido, alta resistencia al impacto. Baja permeabilidad al agua y al alcohol. Resistencia a muchas sustancias químicas. No resiste la esterilización en autoclave, ya que se ablanda a partir de unos 100°C. Se suele usar para fabricar recipientes destinados a contener preparaciones parenterales y oftálmicas, en cuyo caso, no contiene ningún aditivo. Código de reciclaje número -4-.

Polietileno de alta densidad o lineal (HDPE): Más cristalino y rígido que el LDPE. Color lechoso. Más opaco que el LDPE. Buena resistencia al impacto y a la rotura. Mejores propiedades de barrera que el LDPE. Se adaptan perfectamente a los requisitos de envasado de muchos productos farmacéuticos, ya sean líquidos, sólidos e incluso estériles. Mayor resistencia al calor que el primero, resiste el autoclave y se suele usar para la elaboración de envases y cierres para preparados parenterales. Código de reciclaje número -2-.

Ambos tipos de polietileno tienen propiedades comunes, son permeables a esencias y productos volátiles, como mentol, eucaliptol y alcanfor; no adsorben conservantes, hecho ventajoso que lo diferencia del PVC; resisten el ataque químico de ácidos débiles, bases débiles y fuertes y solventes orgánicos pero no resisten el ataque químico de ácidos fuertes; son muy permeables al oxígeno, dióxido de carbono y al vapor de agua, por tanto debe evitarse el envasado en este tipo de plástico de sustancias fácilmente oxidables en contacto con el oxígeno. Absorben azufre y compuestos sulfurados, por lo que no pueden emplearse para el envasado de productos que contengan en su formulación sustancias de este tipo. Admiten esterilización por óxido de etileno y rayos gamma. En la Tabla nº3 se describen las características de ambos tipos de polietileno.

Tabla nº3: Características principales del polietileno de baja y alta densidad

	LDPE	HDPE
Densidad	0,92/0,94	0,94/0,96
Rigidez	Moderada	Bastante
Cristalinidad	Moderada	Bastante
Cadenas	Muy ramificadas	Poco ramificadas
Código de reciclado	4	2
Resistencia química	Buena	Buena

B. Polipropileno

El polipropileno (PP) estructuralmente es un polímero similar al polietileno, sólo que uno de los carbonos de la unidad monomérica tiene unido un grupo metilo, es una cadena larga de polímero, hecha del monómero de propileno. Después de la exposición del propileno al calor y a la presión con un catalizador activo metálico, el monómero de propileno se combina para formar una cadena larga de polímero. Es un plástico muy duro y resistente, es opaco y con gran resistencia al calor pues se ablanda a una temperatura más elevada de los 150 °C. Es más impermeable al vapor de agua que el polietileno. Es muy resistente a los golpes aunque tiene muy baja densidad (densidad=0,9 g/ml) y se puede doblar muy fácilmente, resistiendo múltiples doblados. También resiste muy bien los productos corrosivos. No puede ser esterilizado por rayos gamma, pues estos alteran su estructura y composición, sin embargo si se puede esterilizar por óxido de etileno. Es fácilmente oxidable, por lo que debe evitarse su contacto con sustancias oxidantes (Faulí y Trillo, 1993). Código de reciclaje nº -5-. En la Tabla nº4 se exponen los distintos tipos de polipropileno.

Tabla nº4: Tipos de polipropileno

	Homopolímeros	Copolímeros	Copol. Random
Transparencia	Buena	Regular	Excelente
Resistencia al impacto	Moderada	Alta	Alta
Resistencia a bajas temperaturas	Baja	Regular	Regular

Es el plástico más comúnmente empleado para la fabricación de jeringas. Existen asimismo copolímeros de etileno y propileno y mezclas de polietileno y polipropileno, lo que incrementa notablemente el ámbito de utilización como material de acondicionamiento.

C. Cloruro de polivinilo (PVC)

El cloruro de polivinilo es un polímero termoplástico que se presenta como un material blanco que comienza a reblandecer alrededor de los 80°C y se descompone aproximadamente a los 140°C. Es un polímero que resulta de la polimerización del cloruro de vinilo. El átomo de cloro enlazado a cada átomo de carbono le confiere características amorfas principalmente e impiden su recristalización, la alta cohesión entre moléculas y cadenas poliméricas del PVC se deben principalmente a los momentos dipolares fuertes originados por los átomos de cloro, los cuales a su vez dan cierto impedimento estérico, es decir que repelen moléculas con igual carga, creando repulsiones electrostáticas que reducen la flexibilidad de las cadenas

poliméricas, esta dificultad en la conformación estructural hace necesario la incorporación de aditivos para ser obtenido un producto final deseado.

Entre sus características más interesantes, con respecto a su utilización para el envasado y acondicionamiento de medicamentos, pueden destacarse las siguientes: si se quiere esterilizar, debe hacerse necesariamente con óxido de etileno, ya que no resiste el calor ni la acción de los rayos gamma; los plastificantes líquidos presentes en sus composición (normalmente ésteres de los ácidos ftálico, fosfórico y adípico) tienen tendencia a migrar hacia el exterior provocando problemas de cesión de sustancias que pueden alterar o afectar el contenido del recipiente; adsorbe el ácido bencílico y la mayoría de conservantes, por lo que debe desaconsejarse envasar en este tipo de plástico cualquier producto que lleve conservante en su composición, pues éste, al ser adsorbido, dejará de actuar como tal, con el consiguiente riesgo de contaminación o alteración del producto. Por influencia del calor y la luz, pierde una molécula de HCl entre dos carbonos que quedan con un doble enlace, oxidándose en presencia de oxígeno y dando lugar a productos de oxidación que son cedidos al medio, para evitarlo, los fabricantes añaden a sus composiciones estabilizantes como son las sales de plomo, estaño, bario y zinc. Debe tenerse en cuenta, por tanto, la presencia de dichas sales en la constitución del PVC. Resiste el ataque químico de ácidos, bases, sales, humedad, aceites e hidrocarburos alifáticos, sin embargo no resiste el ataque químico de ésteres, cetonas, hidrocarburos aromáticos e hidrocarburos clorados, por lo que parece correcto desaconsejar su uso para el envasado de preparados que contengan alguna sustancia perteneciente a alguno de estos grupos químicos. Presenta muy baja permeabilidad al oxígeno y al agua, por lo que preserva bastante bien el contenido de la oxidación (Faulí y Trillo, 1993). Código de reciclaje número -3-.

D. Poliestireno

El poliestireno (PS) es un polímero termoplástico que se obtiene de la polimerización del estireno. Existen cuatro tipos principales: el PS cristal que es transparente, rígido y quebradizo; el poliestireno de alto impacto resistente y opaco, el poliestireno expandido muy ligero, y el poliestireno extrusionado, similar al expandido pero más denso e impermeable. Las aplicaciones principales del PS choque y el PS cristal son la fabricación de envases mediante extrusión-termoformado, y de objetos diversos mediante moldeo por inyección. Las formas expandidas y extruida se emplean principalmente como aislantes térmicos en construcción.

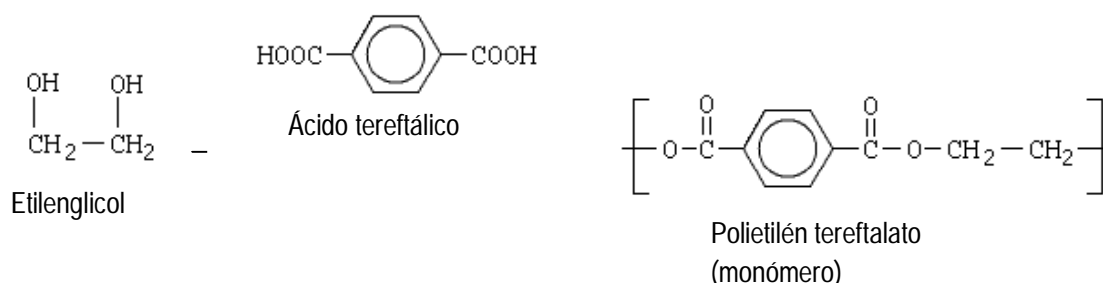
Es más ligero, rígido y termoestable que el polietileno, y presenta las mismas características de inercia química. Tiene prácticamente idénticas aplicaciones que el polietileno como material de envasado y puede ser esterilizado en autoclave (Vila-Jato, 1997). Presenta muy buena resistencia química en general, si bien es incompatible con ácidos y álcalis diluidos, ésteres, cetonas, hidrocarburos, disolventes, esencias y aceites minerales. Por el contrario, resiste muy bien la acción de las sales (excepto la del sulfato de cobre y la del arseniato de plomo), de los alcoholes (siempre que éstos se encuentren a temperaturas inferiores a 50°C), etilenglicoles, propilenglicoles,

glicerina, agua oxigenada, hidroquinona y trietanolamina. Es ligero, por tanto es de fácil transporte y manipulación. Es muy poco permeable al vapor de agua, oxígeno y, en general, todo tipo de vapores y gases. En este sentido, se constituye como uno de los plásticos más impermeables de los posibles a emplear (Faulí y Trillo, 1993). Código de reciclaje número -6-.

E. Polietilentereftalato

El polietilentereftalato (PET) es un tipo de materia prima plástica derivada del petróleo, correspondiendo su fórmula a la de un poliéster aromático tal y como se refleja en la Figura nº2.

Figura nº2: Estructura química del polietilentereftalato

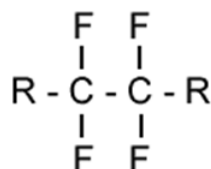


Empezó a ser utilizado como materia prima en fibras para la industria textil y la producción de films; pertenece al grupo de materiales sintéticos denominados poliésteres. En 1952 se comenzó a emplear en forma de film para envasar alimentos, pero la aplicación que le significó su principal mercado fue en envases rígidos, a partir de 1976 pudo abrirse camino gracias a su particular aptitud para el embotellado de bebidas carbonatadas. Entre sus características destacan: excelente estética, brillo y transparencia, pudiéndose obtener unos envases con una claridad similar a la del vidrio; gran resistencia mecánica a la compresión y a las caídas; buenas propiedades barrera y de compatibilidad farmacológica; esto explica su uso, tanto en productos agresivos como en aquellos que necesitan un cuidado especial; perfecta estanqueidad de aromas. La tecnología de inyección permite asegurar en los cuellos una perfecta estanqueidad en el cierre del envase. Flexibilidad en el diseño de envases, es fácilmente moldeable. Apto para la coloración (traslúcida u opaca) y decoración (serigrafía, termograbado, barnizado, etc). Es el envase más ecológico, su excelente reciclabilidad (código de reciclaje número -1-), el reducido peso de sus envases que se traduce en una reducción de los costes tanto en producción como en transporte y la ausencia de emisiones contaminantes al ser incinerado, le confirman como uno de los materiales más idóneos para la conservación del medio ambiente.

F. Politetrafluoroetileno

El politetrafluoroetileno, conocido por el nombre comercial de teflón o PTFE, es un polímero similar al polietileno compuesto por una cadena carbonada, donde cada carbono está unido a dos átomos de flúor tal y como se representa en la Figura nº3.

Figura nº3: Estructura química del politetrafluoroetileno

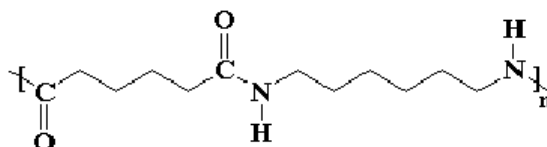


Es el mejor de los plásticos, ya que resiste productos químicos (excepto flúor elemental y metales alcalinos puros) y puede trabajarse en un intervalo de temperatura muy amplio, sin embargo por lo costoso no se usa habitualmente para fabricar envases.

G. Poliamidas

Las poliamidas, nombre genérico bajo el que se comprenden productos como el nylon y semejantes, se obtienen por condensación de ácidos dicarboxílicos con etilenodiaminas tal y como se muestra en la Figura nº4.

Figura nº4: Estructura química del nylon

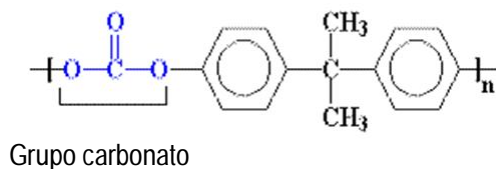


Las poliamidas se pueden encontrar en la naturaleza, como la lana o la seda, y también ser sintéticas, como el nylon o el keviar. Se comenzaron a emplear como fibras sintéticas, aunque han terminado por emplearse en la fabricación de cualquier material plástico. Con ellas se fabrican objetos de aplicación médico-farmacéutica, por sus buenas cualidades de resistencia mecánica, transparencia, facultad de esterilización térmica incluso a 150°C. Su contacto transitorio con medicamentos no tiene inconvenientes (jeringas, cánulas, embudos), pero no es conveniente el contacto prolongado, como tiene lugar en recipientes para líquidos (Faulí y Trillo, 1993).

H. Policarbonato

El policarbonato (PC) es un grupo de termoplásticos fácil de trabajar, moldear y termoformar. El nombre "policarbonato" se basa en que se trata de polímeros que presentan grupos funcionales unidos por grupos carbonato en una larga cadena molecular. En la Figura nº5 se muestra su estructura química.

Figura nº5: Estructura química condensada del policarbonato



Presentan una gran transparencia y una resistencia térmica y mecánica muy elevada. Con él se fabrican jeringas, frascos de plasma, biberones, cánulas, etc (Le Hir, 1995)

Los envases de plástico utilizados en el acondicionamiento de formulaciones medicamentosas pueden estar formados únicamente por algún polímero de los anteriormente descritos, pero en ocasiones también acompañan a este componente fundamental otras sustancias como:

Residuos: Asociados con el proceso de polimerización y derivados del mismo, como algunos monómeros y disolventes.

Aditivos: Sustancias añadidas al polímero base para modificar el plástico en alguna de sus características. Deben ser suficientemente estables en la formulación, no pudiendo ser cedidos al contenido del envase en cantidades tales que puedan condicionar la eficacia o la estabilidad del producto o aumentar su toxicidad. Por este motivo, se suelen exigir ensayos muy variados, tanto químicos como farmacológicos y toxicológicos, que evalúen el comportamiento final de las mezclas obtenidas. Los más usados son:

- Lubricantes: Contribuyen al procesamiento del material hasta su forma definitiva.
- Estabilizantes: Aumentan la estabilidad del polímero frente a la luz y la temperatura. Tienen tendencia a migrar desde la superficie del envase durante el almacenamiento; como su solubilidad acuosa es limitada, pueden precipitar en el contenido de los envases.
- Plastificantes: Proporcionan flexibilidad, y tienden a migrar del envase. Sirven para conseguir la plasticidad, ductilidad y flexibilidad necesarias; entre ellos se encuentran la glicerina y los ésteres de ácidos bicarboxílicos (ácido ftálico, ácido adípico).
- Antiestáticos: Se usan para prevenir el desarrollo de cargas electrostáticas en la superficie de los envases.
- Reforzadores mecánicos: Se emplean para reducir el coeficiente de fricción del material.

Además existen otros aditivos menos utilizados como los antioxidantes, colorantes, opacificantes, deslizantes, antideslizantes, agentes de liberación o emulsificadores, que también presentan problemas de cesión desde el envase hacia el contenido.

Otros componentes: Adicionados durante el proceso de fabricación para favorecer su desarrollo (agentes catalíticos y aceleradores).

Degradación de plásticos

Según la American Society for Testing & Materials (ASTM) cualquier materia, en concreto el plástico, se dice que es degradable cuando su estructura química puede sufrir cambios significativos que resultan en una pérdida de algunas propiedades que pueden variar según el ensayo que se aplique y la unidad de tiempo en que se aplique dicho ensayo. Sus resultados determinarán la clasificación del plástico estudiado partiendo de sus características fundamentales (básicamente su composición química) (www.ecoembes.com).

Los mecanismos de la degradación pueden ser causados por la temperatura (termodegradación), por la luz (fotodegradación), por causa química (oxidación: oxodegradación e hidrólisis: hidrogenación) o por causa biológica (biodegradación). Cualquiera de estos tipos de degradación tiene tres componentes esenciales para que se verifique el fenómeno degradativo, si falta alguno de ellos, la degradación no se produce. Así, podemos decir que se necesita un sustrato (sustancia química o materia orgánica), un agente que efectúe la degradación y un ambiente de características específicas: humedad, oxígeno, en estado molecular si se considera aportado por el aire o dentro de los procesos anaerobios el aportado por las sales (por ejemplo los sulfatos), con su correspondiente generación de gas metano, agua o temperatura adecuada, pH y cantidad básica de nutrientes limitantes. La Tabla nº5 recopila los efectos de la degradación según el mecanismo de acción.

Tabla nº5: Mecanismos de degradación de los plásticos

	Agente	Efecto	Restos en el medio	Alcance
Termodegradación	Temperatura	Pérdida de color y de propiedades físicas	Compuestos fenólicos tras la degradación	Todos los plásticos
Fotodegradación	Luz (UV)	Cambios en las propiedades físicas	Óxidos de Zn, Fe, Mg, Ti, de los aditivos	PVC, PS, ésteres de celulosa, poliolefinas
Degradación química	Todos a la vez	Toxicidad en el medio no controlable	Compuestos químicos de toxicidad variable	Polímeros oxodegradables
Biodegradación	Hongos, algas, bacterias	CO ₂ + H ₂ O+humus	Residuo asimilable por las plantas	Biopolímeros

Como consecuencia de la degradación del plástico se pueden formar tres fracciones de productos: sustancias volátiles a temperatura ambiente y de tamaño molecular análogo o menor al del monómero original que se recogen en forma de gases y vapores y se pueden analizar detalladamente, sustancias volátiles a la temperatura de degradación térmica, pero no volátiles a temperatura ambiente, entre

ellos aparecen polímeros fraccionados, de estructura desconocida y por último residuo no volátil sólido duro a temperatura ambiente, de consistencia resinosa o en forma de polvo, frecuentemente no soluble en agua, ácidos, bases y disolventes orgánicos y de gran estabilidad térmica, es un producto siempre presente y difícil de eliminar.

- **Concepto de termodegradación**

Durante su fabricación, los polímeros comerciales se mantienen estables frente a la influencia de condiciones externas, posteriormente, presentan poca alteración química si se guardan en la oscuridad y a temperatura ambiente. Sin embargo, en su conversión a transformados, están sujetos a altas temperaturas (generalmente superiores a 150°C) y a fuerzas mecánicas altamente destructivas. Como, además, no es posible excluir totalmente al oxígeno de estos procesos, la acción de éste, junto al calor, fricciones y fuerzas de rozamiento, provoca procesos de degradación, que originan importantes modificaciones en el material llegando a la rotura de su estructura. Un parámetro técnico tabulado de manufactura de un plástico es el intervalo de estabilidad térmica en el que se garantizan sus prestaciones. Sin embargo, la mayoría de las veces y debido a los diversos factores que se aúnan en el procesamiento de los plásticos, éstos se degradan a temperaturas inferiores a lo que cabría esperar, o bien el calor desarrollado en el interior de máquinas y equipos es suficiente para alcanzar los límites de confianza comercialmente garantizados. La Tabla nº6 recoge la resistencia térmica de algunos plásticos.

Tabla nº6: Temperatura y resistencia química de plásticos

Denominación química	Abreviatura	Intervalo de temperatura tolerado	
		Desde	Hasta
Acrilobutadieno-estireno copolimero	ABS	-40°C	+85 (100)°C
Etileno-clorotrifluoroetileno	E-CTFE	-76	+150 (170)°C
Etileno-tetrafluoroetileno	ETFE	-100°C	+150 (180)°C
Tetrafluoroetileno-perfluoropropileno	FEP	-200°C	+205°C
Polietileno de alta densidad	HDPE	-50°C	+80 (120)°C
Polietileno de baja densidad	LDPE	-50°C	+75 (90)°C
Poliamida	PA	-30°C	+80 (140)°C
Policarbonato	PC	-100°C	+135 (140)°C
Polietileno (HDPE/LDPE)	PE	-40°C	+80 (90)°C
Perfluoroalcoxi	PFA	-200°C	+260°C
Polimetilmetacrilato	PMMA	-40°C	+85 (90)°C
Polimetilopentano	PMP (TXP)	0°C	+120 (180)°C
Polioximetileno	POM	-40°C	+90 (110)°C
Polipropileno	PP	-10°C	+120 (140)°C
Poliestireno	PS	-10°C	+70 (80)°C
Politetrafluoroetileno	PTFE	-200°C	+260°C
Cloruro de polivinilo	PVC	-20°C	+80°C
Fluoruro de polivildieno	PVDF	-40°C	+105 (150)°C
Estireno-acrilonitrilo	SAN	-20°C	+85 (95)°C
Goma silicona	SI	-50°C	+180 (250)°C

La temperatura entre paréntesis representa los límites de resistencia durante breves periodos de tiempo

- Concepto de fotodegradación

En el caso de la fotodegradación, el agente es la luz, que produce modificaciones en las estructuras del material que permiten la posterior degradación a otros compuestos más pequeños. Se dice que un plástico es fotodegradable cuando la degradación se produce, por tanto, como resultado de la acción de la luz natural. La acción continuada y directa de la radiación solar, conduce a reacciones fotoquímicas de ruptura y degradación cuyos resultados son también alteraciones y cambios en propiedades ópticas y mecánicas.

En la mayoría de los polímeros los grupos funcionales carbonílicos (C=O) y los anillos aromáticos absorben la luz ultravioleta, iniciándose un estado de inestabilidad y excitación. Los productos de degradación de los grupos carbonílicos, hidroxílicos y peróxido tienden a incrementar la absorción UV y acelerar la reacción. Además del

efecto directo de la absorción ultravioleta sobre la preparación medicamentosa, los cambios físicos y químicos en el polímero plástico, pueden influir en la estabilidad del medicamento envasado (WHO, 1974). Son particularmente sensibles a la fotodegradación plásticos tipo PVC, poliolefinas, ésteres de celulosa, poliestireno y poliamidas.

- Concepto de degradación química

Existen dos principales formas de la degradación química: oxidación e hidrólisis. En el caso de la degradación química, son ciertos agentes químicos los que actúan sobre el plástico. Por ejemplo en la hidrólisis uno de los posibles agentes de la degradación es el agua. Sin entrar en detalles, tal y como se ha comentado anteriormente, el sistema de oxidación o de oxodegradación, consiste en emplear aditivos, para facilitar la degradación de un plástico convencional. La primera etapa de degradación puede ser iniciada por la luz ultravioleta (UV) de la radiación solar, calor y/o tensión mecánica que inician el proceso de degradación por oxidación. De esta manera se reduce el peso molecular del polímero debido a la rotura de las cadenas moleculares quedando un remanente con peso molecular suficientemente bajo que sería susceptible de desarrollar un proceso de biodegradación con el tiempo. Aunque esta tecnología y sus productos no son nuevos, desde su aparición en el mercado en los años 80 han surgido muchas dudas con respecto a si son verdaderamente biodegradables. Asimismo, existen dudas de que los residuos que quedan después de la degradación tengan efectos tóxicos para el medio ambiente, provocado por residuos metálicos con potencial toxicidad. Otra desventaja adicional de los polímeros oxo-biodegradeables es que si se reciclan mezclados con polímeros comunes éstos se tornan degradables con lo que se impide su reciclado.

- Concepto de biodegradación

Es el resultado de los procesos de digestión, asimilación y metabolización de un compuesto orgánico llevado a cabo por bacterias, hongos, protozoos y otros organismos. Estos organismos requieren de ciertos factores ambientales para metabolizar sustratos: humedad, oxígeno, pH, temperatura adecuada. Las enzimas son las ejecutoras de la degradación. La biodegradación es un proceso natural, ventajoso no sólo por permitir la eliminación de compuestos nocivos impidiendo su concentración, sino que además es indispensable para el reciclaje de los elementos en la biosfera. La descomposición puede llevarse a cabo en presencia de oxígeno (aeróbica) o en su ausencia (anaeróbica).

Modificación del polímero

Por otra parte, el envase de plástico puede sufrir deformaciones, ablandamiento, endurecimiento y otros cambios por la acción de la preparación medicamentosa que alberga o de factores externos, incluidos los cambios en la temperatura y el estrés físico sufridos durante el almacenamiento y uso. Ejemplos de preparaciones que pueden modificar las propiedades físicas del envase son las emulsiones lipídicas usadas en nutrición parenteral con tensioactivos como el

polisorbato y el Cremophor® (Van Dooren, 1991). El poliestireno se disuelve en algunos disolventes y tiene mala resistencia frente a ésteres. El poliestireno transparente e incoloro, se vuelve traslúcido en pocos días al contacto con aceites, al cederles fácilmente el plastificante (Salazar-Macian, 2003).

Para evaluar el posible daño que provoca la preparación medicamentosa sobre el envase donde se acondiciona, existen algunos ensayos standard. Se puede utilizar una adaptación de la norma ASTM (American Society for Testing Materials) D543, acorde con la cual se puede valorar el ataque químico de una solución sobre el film, midiendo los siguientes aspectos: cambio en el espesor, cambio en las propiedades físicas del film, cambio en el color, cambio en el peso, cambio en la calidad de la superficie (cracking, transparencia) (www.biopharminternational.com). El ensayo típico de resistencia química (ASTM-D543) mide el porcentaje de variación de peso (PWC) de muestras sujetas a ensayo después de la inmersión en una gran variedad de sistemas líquidos. Los ensayos de resistencia química se han ampliado para incluir cambios de propiedades mecánicas del polímero después de la inmersión. Puesto que el ataque químico implica cambios de la estructura química, puede observarse fácilmente mediante numerosos métodos instrumentales que determinan la estructura química.

3. MATERIALES ELASTÓMEROS

Los materiales elastómeros suelen utilizarse como constituyentes de cierres (tapones) para la obturación de envases de uso farmacéutico (viales, frascos, jeringas, carpules, etc); además se encuentran presentes en diversos productos sanitarios, como son tubos para transfusión sanguínea, sondas, tetinas para biberones, preservativos, etc.

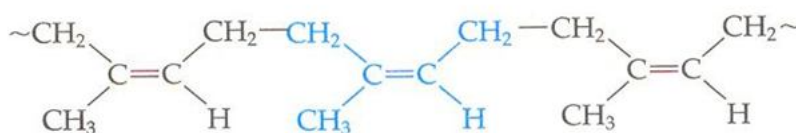
Los elastómeros son materiales naturales o sintéticos que tienen gran elasticidad, tanto por la deformación de que son susceptibles, como por su capacidad de recuperar la forma primitiva. Por su origen se clasifican en caucho natural y caucho sintético. Por su estructura química se clasifican en elastómeros saturados y elastómeros insaturados. Según la ASTM, los elastómeros saturados e insaturados para elaborar cierres de viales para inyectables son los que se indican en la Tabla nº7. Además, se puede incorporar silicona como material apto para constituir cierres de envases (Fauli y Trillo, 1993).

Tabla nº7: Elastómeros aptos según ASTM para elaborar cierres elastómeros de viales para inyectables

Saturados	Insaturados
Butilo	Natural
Clorobutilo	Estireno-butadieno
Bromobutilo	Poliisopreno
Etilenpropileno	Nitrilo
Silicona	Neopreno
Uretano	Polibutadieno
Fluoroelastómeros	

Caucho natural: Se obtiene a partir del látex de determinadas especies vegetales (*Heveas*, *Ficus*, *Euphorbias*, etc.). Es un polímero del isopreno (isómero cis), es el poli-cis-isopreno, tal y como se muestra en la Figura nº6 (Le Hair, 1995).

Figura nº6: Estructura química del caucho natural

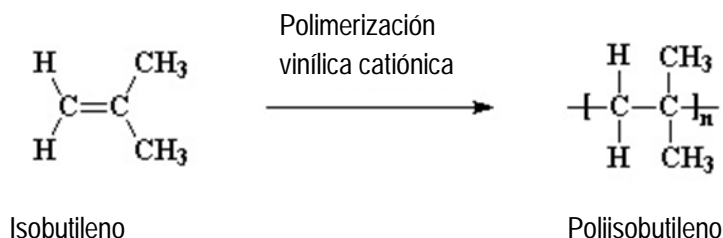


No es posible obtener caucho natural puro, siempre contiene impurezas (agua, ácidos grasos, proteínas, etc) difíciles de eliminar sin pérdida simultánea de los antioxidantes naturales.

Caucho sintético: En general son más resistentes al envejecimiento y más impermeables a los gases y al vapor de agua. Resisten mejor los disolventes, y su composición es más constante. Entre los más utilizados pueden citarse los siguientes:

- **Caucho butilo:** Es el más empleado en la fabricación de tapones. El caucho butilo se produce mediante la polimerización de aproximadamente 98% de isobutileno con 2% de isopreno por polimerización vinílica catiónica (Le Hir, 1995) (Figura nº7). Es un polímero vinílico, de estructura muy similar al polietileno y al polipropileno excepto que uno de los carbonos tiene los hidrógenos sustituidos por dos grupos metilo. Es un material viscoelástico líquido incoloro tirando a amarillo claro. Por lo general, es inodoro e insípido, a pesar de que puede presentar un ligero olor característico. El caucho butilo tiene una impermeabilidad excelente, y los largos segmentos de poliisobutileno de su cadena polimérica le dan buenas propiedades de flexión.

Figura nº7: Polimerización del isobutileno



- Caucho clorobutilo: Es un copolímero de isobutileno y de cloroisopreno, este último en muy baja proporción. Es más estable que el caucho butilo y resiste mejor la presencia de disolventes.

- Caucho nitrilo: Es un copolímero de butadieno y nitrilos acrílicos particularmente resistente a aceites y esencias. La reacción de polimerización entre el acrilonitrilo (2-propenonitrilo) y el butadieno (1,3-butadieno) se presenta en la Figura nº8.

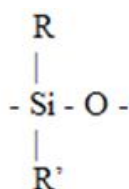
Figura nº8: Síntesis de caucho nitrilo



La gama de cauchos sintéticos es muy amplia debido a las diferentes posibilidades de asociación entre los múltiples monómeros coadyuvantes posibles, por ello, el análisis y el control de los cauchos plantean grandes dificultades. Los componentes son numerosos y muy diversos. Además, durante la vulcanización se producen reacciones muy complejas que hacen que la mayoría de los componentes de origen no estén presentes en el objeto elastómero en estudio.

Caucho de silicona: Por lo general son polímeros de dimetilsiloxano. Presentan ventajas como su estabilidad al calor y al frío, su resistencia al ozono y su hidrofobia. Como inconvenientes, cabe mencionar su permeabilidad a los gases y al vapor de agua y su limitada resistencia a los solventes. En la Figura nº9 se representa la estructura de las siliconas.

Figura nº9: Estructura de las siliconas



R y R' son radicales alquilos o arilos, como por ejemplo CH_3 o C_6H_5 . Controlando el tamaño de las moléculas individuales y la polimerización de las moléculas adyacentes, se producen aceites, resinas o cauchos.

A los elastómeros se les añaden los siguientes aditivos para facilitar su producción o modificar sus características:

- Aceleradores: Reducen el tiempo de vulcanización, se emplean aminas, ditiocarbamatos, sulfenamidas, tiazoles y tiuramos.
- Activadores: Optimizan la acción de los aceleradores y favorecen la vulcanización. Tipo óxido de zinc y ácido esteárico.
- Agentes de vulcanización: Tipo azufre, peróxidos, óxidos de zinc, cadmio, magnesio, resinas y aminas.
- Antioxidantes: Evitan la pérdida de flexibilidad y elasticidad, se pueden emplear compuestos aminados y fenólicos.
- Sustancias de carga: Modifican las propiedades mecánicas del elastómero vulcanizado y disminuyen los costes de producción. Se emplean sílice, carbono, caolín, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, sulfato de bario y talco.
- Plastificantes: Facilitan la incorporación y la dispersión de las sustancias de carga en la mezcla. Se emplean ácidos grasos, resina de pino, aceites vegetales y minerales, ftalatos y fosfatos orgánicos.
- Colorantes: Pigmentos inorgánicos de diferentes tonalidades que sirven para colorear los elastómeros. Los más comunes son los óxidos de hierro, cobalto, cromo, zinc y titanio.

Tanto la permeabilidad como la reactividad fisicoquímica decrecen en el siguiente orden: caucho natural e isopreno, caucho de silicona, caucho butilo y clorobutilo, vitón (Salazar-Macian, 2003).

En la Tabla nº8 se exponen los elastómeros que se emplean de forma habitual como material de acondicionamiento de medicamentos con sus correspondientes propiedades mecánicas y propiedades físico-químicas.

Tabla nº8: Características de los elastómeros más utilizados en el acondicionamiento de productos farmacéuticos (Vila-Jato, 1997)

ELASTÓMERO	PROPIEDADES MECÁNICAS	PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS
Caucho natural	Resistencia a la ruptura +++ Alargamiento +++ Resistencia a la propagación del corte ++ Elasticidad ++	Resistencia al calor + Resistencia a la oxidación + Resistencia a ácidos y bases + Resistencia a los aceites + Impermeabilidad al vapor y a los gases ++ Se despolimeriza fácilmente
Poliisopreno	Resistencia a la ruptura ++ Resistencia a la propagación del corte ++ Elasticidad ++	Resistencia al calor + Resistencia a los aceites y a los disolventes – Resistencia a la oxidación + Resistencia a los ácidos y bases + Impermeabilidad al vapor y a los gases ++
Caucho butilo	Resistencia a la ruptura + Resistencia a la propagación del corte + Elasticidad ++	Resistencia al calor + Resistencia a la oxidación ++ Resistencia a los aceites + Resistencia a los ácidos y bases ++ Impermeabilidad al vapor y a los gases +++
Butilos halogenados	Resistencia a la ruptura + Resistencia a la propagación del corte + Elasticidad ++	Resistencia al calor ++ Resistencia a la oxidación ++ Resistencia a los aceites + Resistencia a los ácidos y bases ++ Impermeabilidad al vapor y a los gases +++
Caucho de etilenpropileno	Resistencia a la ruptura ++ Resistencia a la propagación del corte ++ Elasticidad ++	Resistencia al calor ++ Resistencia a la oxidación +++ Resistencia a los aceites + Resistencia a los ácidos y bases +++ Impermeabilidad al vapor y a los gases + Olor característico

+++ Muy alto. ++ Alto. + Bajo. – Muy bajo.

4. METALES

El uso de los metales viene determinado por las características que presentan cuando constituyen láminas formadoras de tubos o cuando se presentan en forma de película. Son fácilmente deformables y plegables, presentando gran resistencia a la fractura y no se rompe por muchas veces que se plieguen. Son impermeables a gases, vapores y líquidos, evitando los riesgos de contaminación, oxidación y otras alteraciones del contenido por ataque de agentes externos, además a la vez se impide la salida de su interior de sustancias volátiles y esencias (Fauli y Trillo, 1993).

- Metales empleados en la fabricación de envases de medicamentos

Aluminio: Material muy usado como constituyente de tubos plegables aptos para el envasado de todo tipo de productos semisólidos de uso farmacéutico (emulsiones, pastas, geles, etc). Como películas para el envasado de formas farmacéuticas sólidas y supositorios, constituyendo el correspondiente molde, sobre o blíster, sólo o en combinación con plástico. También se emplea en la fabricación de envases tipo aerosol y como formador de los tapones, denominados cápsulas, empleados para el cierre de viales y frascos. El aluminio es particularmente adecuado para los envases tipo blíster, por sus propiedades mecánicas. Dependiendo de la aleación y su tratamiento, el aluminio puede hacerse más frágil, fuerte o más dúctil. Los blíster tienen evidencia de apertura y pueden diseñarse para ser resistente a niños o proporcionar más seguridad en el acceso, la mayoría de ellos consisten en una cubeta preformada de plástico con una lámina de aluminio como cierre para facilitar el tener que “presionar” característico. El aluminio es fácilmente deformable, ligero (no pesa), opaco, resistente a la fractura en condiciones normales y totalmente impermeable a agua, aceites, solventes y todo tipo de gases. Sin embargo, reacciona con facilidad oxidándose; por ello no pueden envasarse en aluminio sustancias alcalinas ni productos ácidos, si bien, para solventar este inconveniente, el interior del recipiente de aluminio suele barnizarse con resinas vinílicas, fenólicas o epoxidadas con el fin de aislar el metal del producto que contiene (Fauli y Trillo, 1993). El aluminio se puede reciclar fácilmente y sus propiedades no se alteran tras un proceso de reciclado, por lo que se puede recuperar indefinidamente.

Plomo: Mucho más resistente a la corrosión (oxidación) que el aluminio, puede contener sustancias ácidas y alcalinas sin alterarse. Sin embargo, tiene el inconveniente de decolorar algunos productos y puede contaminar de plomo el contenido, por lo que normalmente se barniza la superficie del metal con algún tipo de cera. Otra de las desventajas que presenta es un alto peso específico. Está en desuso (Fauli y Trillo, 1993).

Estaño: Muy utilizado para el envasado y acondicionamiento de formas farmacéuticas semisólidas hasta la aparición del aluminio. Su principal ventaja la constituye su alta resistencia al ataque químico, hasta el punto de comportarse casi como un metal noble. Su principal inconveniente es su poca rigidez y consistencia (Fauli y Trillo, 1993). Los tubos de estaño se pueden revestir con ceras o materias vinílicas.

CLASIFICACIÓN DE LOS ENVASES FARMACÉUTICOS

Los productos farmacéuticos y sus respectivos envases pueden ser clasificados bajo diversas categorías: según la forma farmacéutica, según la vía o el modo de administración, según el tipo de envase, pudiendo hacer referencia a los materiales básicos empleados (vidrio, plástico, metal, etc.), a la forma del envase (frasco, tubo, sobre, blíster, etc.) y su capacidad (envases unidosis o monodosis y multidosis, etc.), según la catalogación del producto que contienen, el tipo de presentación o el ámbito de aplicación (hospitalarios o no), según los elementos empleados para su administración y dosificación.

A. Clasificación según lo descrito en la Real Farmacopea Española, Farmacopea Americana y Farmacopea Japonesa

Real Farmacopea Española:

- Envase unidosis
- Envase multidosis
- Envase bien cerrado
- Envase hermético
- Envase sellado
- Envase con cierre inviolable
- Envase con cierre a prueba de niños

Farmacopea Americana:

- Envase unidosis: Uso parenteral y no parenteral
- Envase multidosis: Uso parenteral y no parenteral
- Envase bien cerrado
- Envase hermético
- Envase sellado
- Envase con cierre inviolable
- Envase resistente a la luz

Farmacopea Japonesa:

No se hace clasificación alguna.

B. Clasificación que atiende tanto al contenido del medicamento envasado como al material y la forma del envase (Hernández y Navascués, 2004).

Para líquidos:

- a) Ampollas
- b) Viales
- c) Frascos para infusión
- d) Jeringas precargadas
- e) Cartuchos
- f) Bolsas
- g) Envases para sangre y hemoderivados

Para semisólidos:

- a) Tubos de metal
- b) Tubos de plástico
- c) Láminas selladas, de plástico o aluminio, para supositorios

Para sólidos:

- a) Blíster
- b) Tiras
- c) Sobres

Para gases:

- a) Nebulizadores
- b) Inhaladores presurizados
- c) Inhaladores de polvo

Algunos preparados farmacéuticos requieren un acondicionamiento especial, por ejemplo los radiofármacos, que han de presentarse en un envase hermético dentro de un contenedor de plomo como protección contra la radiación.

C. Clasificación mixta según la vía de administración y el estado de agregación del medicamento.

Esta clasificación sería la más adecuada dado que la vía de administración presenta condicionantes tecnológicos y biofarmacéuticos que inciden en la fabricación del medicamento y en las características del envase que lo acondiciona. Obviamente el estado físico del medicamento también va a acondicionar el tipo de envase (Tabla nº9).

Tabla nº9: Envases usados según la vía de administración

VÍA DE ADMINISTRACIÓN	ESTADO FÍSICO	FORMAS FARMACÉUTICAS MÁS FRECUENTES	PRINCIPALES TIPOS DE ENVASES ASOCIADOS
ORAL	Formas líquidas	Jarabes	Frascos de plástico y frascos de vidrio
		Soluciones, suspensiones y emulsiones	Ampollas, frascos de plástico, frascos de vidrio y sobres
	Formas sólidas	Comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas	Blíster y strip
		Chicles	
PARENTERAL		Polvos y granulados	Blíster, strip y sobres
	Formas líquidas	Soluciones, suspensiones, emulsiones, polvo liofilizado para preparación extemporánea	Ampollas, bolsas, jeringas precargadas, plumas y viales
	Formas sólidas	Implantes	Blíster

Continuación Tabla nº9

VÍA DE ADMINISTRACIÓN	ESTADO FÍSICO	FORMAS FARMACÉUTICAS MÁS FRECUENTES	PRINCIPALES TIPOS DE ENVASES ASOCIADOS
TÓPICA	Formas líquidas	Soluciones, suspensiones y emulsiones	Aerosoles nebulizadores, frascos de plástico, pulverizadores y sprays
	Formas semisólidas	Pomadas, cremas, geles	Aerosoles nebulizadores, frascos de plástico, pulverizadores y sprays, tubos
	Formas sólidas	Parches transdérmicos	Sobres
		Polvos	Frascos de plástico
VAGINAL	Formas líquidas	Soluciones, suspensiones	Jeringas precargadas
	Formas semisólidas	Pomada, cremas, geles	Tubos
	Formas sólidas	Óvulos, comprimidos	Lámina sellada
OFTÁLMICA	Formas líquidas	Soluciones, suspensiones	Frascos de plásticos
	Formas semisólidas	Pomadas, cremas, geles	Frascos de plástico y tubos
INHALATORIA	Formas gaseosas	Aerosoles	Nebulizadores, inhaladores presurizados, inhaladores de polvo
RECTAL	Formas líquidas	Soluciones, suspensiones	Frascos de plástico
	Formas semisólidas	Supositorios, pomadas, cremas y geles	Tubos y láminas selladas

Envases empleados para el acondicionamiento de medicamentos

Dentro del conjunto de envases utilizados habitualmente en el sector farmacéutico, existen algunos que están elaborados con un único material, mientras que otros están integrados por una combinación de materiales. Además, un mismo tipo de envase puede presentarse en el mercado asociado siempre a un mismo material, como es el caso de las ampollas-vidrio, o bien elaborado con distintos materiales, como por ejemplo los frascos (que pueden ser de plástico o de vidrio).

- **Las ampollas:** Son recipientes de pequeño volumen, elaboradas con vidrio, donde el cerrado se efectúa después del llenado mediante fusión. El contenido se extrae de una sola vez previa ruptura del envase. Por lo que respecta a sus partes, pueden distinguirse las siguientes: fondo, cuerpo, hombro, estrangulamiento, bulbo y rama. Además se distinguen hasta 8 tipos de ampollas en función de la forma de estos elementos (Hernández y Navascués, 2000'). Para poder administrar el medicamento la ampolla debe romperse por el estrangulamiento. Antes se conseguía limando esa zona con una lima metálica. Actualmente, se dispone de las denominadas ampollas de fácil ruptura que pueden abrirse con las manos efectuando una pequeña fuerza sobre el estrangulamiento. Esto se consigue porque se crea una zona de fragilidad, de forma que se pueden distinguir tres sistemas ya preparados de apertura fácil. En el primero, el estrangulamiento presenta una banda de pintura (ampollas con banda: *color break ampoules*). El segundo sistema consiste en una incisión o ralladura pero sólo en un punto del estrangulamiento (ampolla OPC: *one-point cut ampoules*); el punto se marca con pintura encima de la zona de fragilidad real del estrangulamiento. El tercer sistema, el más moderno, se basa en una ralladura alrededor de todo el estrangulamiento, que da lugar a una pared de vidrio más delgada y frágil. Para saber que esta ampolla es de fácil apertura, se le agrega asimismo un aro indicativo de pintura, pero situado 1 mm por encima de la ralladura; de ahí la denominación en castellano de ampolla rallada con aro indicativo (*score ring ampoule* o *pre-scored ampoule*). La ralladura se efectúa durante la cocción del vidrio, utilizando para ello rayos láser, emitidos a través de un soporte de tungsteno (discos de tungsteno) (Hernández y Navascués, 2000').

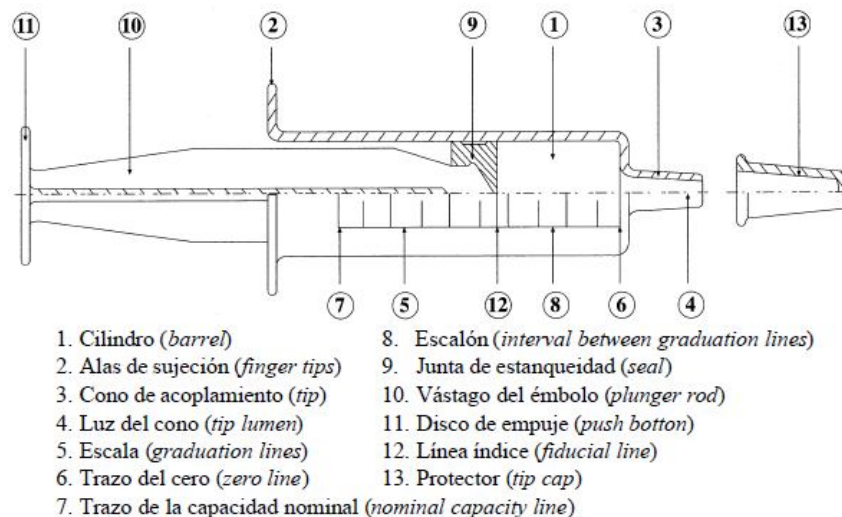
- **Los viales:** Son recipientes de capacidad variable, elaborados con vidrio, cuyo cerrado después del llenado se efectúa con un tapón de material elastómero y sellado por una cápsula de aluminio. Su contenido se extrae en una o varias veces. El vial consta de una serie de partes: fondo, cuerpo, codo, cuello y boca. Para la administración del preparado, la parte central de la cápsula dispone de una lengüeta (llamada opérculo) que puede ser retirada, dejando el elastómero a la vista, y que puede ser perforado por la correspondiente aguja. Se distingue del frasco por su volumen, ya que el vial es destinado al pequeño volumen (<100ml).

- **El frasco para infusión:** Se trata en realidad de un vial de gran volumen, de vidrio o plástico. Suelen estar graduados y disponer de un sistema plástico que les permite ser colgados del correspondiente accesorio para perfusión i.v. La boca del frasco es obturada mediante un cierre elastómero que es sellado mediante una cápsula de aluminio.

- **Los cartuchos:** Son recipientes de pequeño volumen, cilíndricos, una de cuyas bases están constituidas por un tapón. Los cartuchos se insertan en las plumas de liberación, los sistemas cartucho/pluma se utilizan principalmente en la administración de proteínas, para la insulina y la hormona de crecimiento. También se utilizan frecuentemente para envasar anestésicos locales utilizados en odontología, el *carpule* o cartucho dental es un cilindro de vidrio de tipo I para el envasado de medicamentos de uso dental. Las ventajas de este dispositivo incluyen precisión de la dosis y la comodidad del paciente. Por otra parte, una potencial desventaja sería el aumento en los costes.

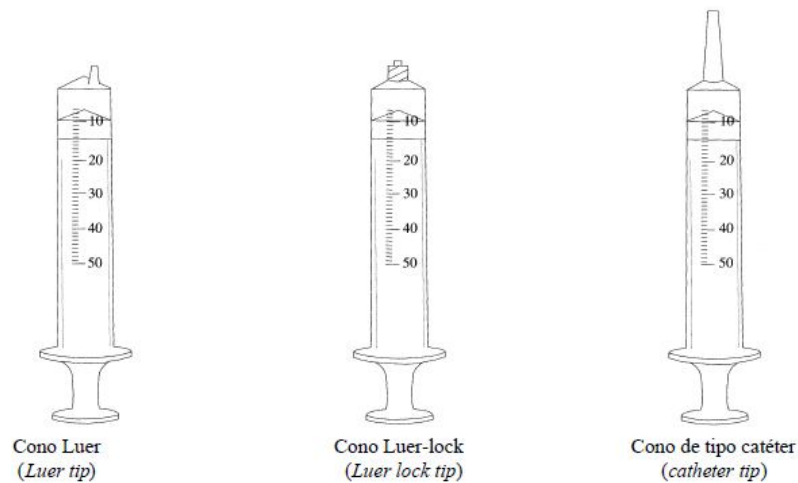
- **Las jeringas precargadas:** Son jeringas de vidrio o de plástico, para el envasado de pequeños volúmenes. Su interés reside en la nula manipulación del inyectable para ser administrado. Directamente se coge la jeringa ya cargada con el medicamento y se inyecta al paciente. Se utilizan generalmente para la inyección de heparinas, insulinas y otros fármacos. Las distintas partes de una jeringa están indicadas, en español y en inglés, en la Figura nº10. La capacidad nominal de una jeringa depende de su cuerpo, y se registra en una escala graduada en ml o cm³. Las jeringas disponen también de una capacidad adicional por el recorrido del émbolo desde la línea índice hasta el extremo opuesto al cono y del denominado volumen residual, que corresponde al volumen de líquido contenido en la boquilla y el cilindro después de empujar el émbolo a fondo.

Figura nº10: Partes de una jeringa (Hernández y Navascués, 2000)



Del cuerpo de una jeringa cabe destacar, por las variantes existentes, el cono (nozzle o tip), también denominado boquilla o cánula. Los tipos de conos son: Luer (conicidad del 6%), récord (conicidad del 10%, más alto y estrecho que el cono Luer), Luer lock (con un cierre roscado de ajuste hermético) y catéter (Figura nº11).

Figura nº11: Tipos de conos (Hernández y Navascués, 2000)



Frente a las jeringas hipodérmicas tradicionales, las modernas jeringas precargadas de un solo uso, o desechables, tienen la ventaja de preservar mejor la esterilidad de la solución inyectable y facilitar su administración. Para controlar la calidad de las jeringas se procede a una serie de ensayos, como los de estanqueidad del émbolo y del cono frente a la compresión, estanqueidad del cilindro y émbolo o del cono (de la jeringa y de la aguja) a la aspiración y determinación del volumen residual (Hernández y Navascués, 2000). En la Figura nº12 se presenta una fotografía de las jeringas precargadas.

Figura nº12: Diferentes jeringas precargadas



- **Frascos de vidrio y plástico:** Se emplean para acondicionar formas sólidas y líquidas de administración oral y tópica.

- **Las bolsas:** Son recipientes de volumen variable que están elaboradas normalmente con láminas de material plástico, cerrado en la parte inferior y en los lados por sellado, la parte superior puede ser cerrada por fusión del material, en función del uso previsto.

- **El blíster:** Se suele emplear para el acondicionamiento de formas sólidas de administración oral, como comprimidos, grageas o cápsulas. Están constituidos por una lámina moldeada en forma de pequeñas cavidades, selladas por la parte inferior. La primera de ellas puede ser de aluminio o cloruro de polivinilo, solo o en combinación con otras sustancias y la inferior es de aluminio.

- **Envase de tiras o strip:** Es otra forma menos utilizada de acondicionar formas sólidas de administración oral y consiste en envasar estas formas farmacéuticas entre dos láminas de plástico, papel y aluminio que se unen mediante el termosellado en los bordes alrededor de cada dosis. Este procedimiento se utiliza frecuentemente para el acondicionamiento de comprimidos efervescentes, ya que garantiza una protección excelente frente a la humedad.

- **El tubo de metal:** Es muy utilizado para formas farmacéuticas semisólidas, ya que permite una fácil dispensación del preparado, con buen cierre y una adecuada protección del producto. Si se utiliza de forma correcta, el riesgo de contaminación de la fracción remanente es mínimo ya que el tubo al ser colapsable no vuelve a inspirar aire hacia su interior. Si el contenido no es compatible con el metal, el interior del tubo puede ser recubierto con formulaciones céreas o soluciones de resinas epoxi, aunque se incrementa ligeramente su coste. Los tubos de plástico presentan un gran número de ventajas con respecto a otros recipientes: son inodoros, irrompibles, presentan gran inercia química, peso ligero, mayor versatilidad de adaptación a una línea de producción, etc. A diferencia de los tubos de metal, los de plástico son capaces de mantener su forma durante toda su vida útil, lo que conlleva tanto ventajas como inconvenientes. Entre las primeras se pueden citar factores estéticos, ya que su apariencia no se altera tras la administración de una o varias dosis. Por el contrario, la recuperación de la forma original motivada por la elasticidad del material puede favorecer la degradación del preparado remanente debido a la entrada de aire hacia el interior del recipiente.

- **Aerosoles:** El término «aerosol» designa, desde un punto de vista fisicoquímico, una dispersión constituida por una fase interna líquida o sólida (fase dispersa) y una fase externa gaseosa, generalmente aire, CO₂ (fase dispersante). Técnicamente, también se denomina «aerosol» al recipiente (envase aerosol) utilizado para conservar y administrar una dispersión tal. Las preparaciones destinadas a ser administradas en forma de aerosoles se administran empleando uno de los siguientes dispositivos: inhaladores en envase a presión con válvula dosificadora, inhaladores de polvo seco y nebulizadores (Navascués y Hernández, 2003).

1. Inhaladores en envase a presión con válvula dosificadora: Son sistemas presurizados (a presión) en los que se pueden distinguir dos partes fundamentales desde el punto de vista del acondicionamiento: recipiente y válvula. El recipiente suele tener forma cilíndrica, es de aluminio, hojalata o vidrio y ha de poder resistir una sobrepresión en su interior. La válvula es una de las partes más importantes de un sistema presurizado, pues de su correcto funcionamiento dependerá que la descarga del producto sea o no adecuada. Hay válvulas de funcionamiento continuo, que proporcionan un flujo ininterrumpido de producto mientras se mantenga pulsada la válvula, y válvulas dosificadoras, con las que cada pulsación proporciona una cantidad

determinada de producto (dosis). La válvula está provista de una cabeza distribuidora o difusor, compuesto de pulsador y tapa, que puede ser simplemente direccional o permitir la regulación de la salida del producto en un cono de pulverización más o menos abierto. Por regla general, el pulsador incluye un aplicador cuya forma se adapta al lugar de aplicación del aerosol. La elección de una válvula es un problema muy complejo que depende en cada caso de numerosos factores: naturaleza del propulsor, características del preparado, modo de utilización, etc. Es importante destacar, además, que las válvulas constan de múltiples piezas de materiales diversos (metales y plásticos) y que éstas no deben presentar incompatibilidades con la preparación. Deben, por tanto, realizarse numerosos ensayos antes de la elección definitiva de una válvula.

Aunque en sentido estricto no forman parte del envase aerosol, cabe mencionar también, como elementos complementarios para facilitar la administración por inhalación, las boquillas y los espaciadores (de tubo o cámara).

Además de los aerosoles a presión, existen otras dos formas de administración pulverizada, pero no presurizada: los inhaladores de polvo seco y los nebulizadores.

2. Inhalador de polvo seco (dry powder inhaler, DPI): Dispositivo que usa la fuerza de la respiración para hacer llegar la preparación medicamentosa, que se encuentra en forma de polvo seco en el interior del dispositivo, hasta los pulmones. Los inhaladores de polvo seco tienen la ventaja, respecto a los cartuchos presurizados, de que no requieren la coordinación entre la pulsación del dispositivo y la inhalación del producto. Tampoco utilizan propelentes clorofluorocarbonados, que se ha demostrado que son perjudiciales para la capa de ozono de nuestro planeta. Se clasifican, de acuerdo con el número de dosis del fármaco que proporcionan, en dos tipos diferentes:

2.1. Sistemas unidosis: Constituidos por cápsulas o alvéolos que contienen una sola dosis del medicamento a administrar. Estas cápsulas se perforan, previamente a la inhalación, por un procedimiento que varía ligeramente de unos dispositivos a otros. Por lo general estos sistemas requieren mayores flujos inspiratorios que los sistemas multidosis. En el mercado existen varias formas comerciales: “spinhaler”, “cyclohaler”, “aerolizer”, “berotec inhaletas”, “atrovent inhaletas” y “rotahaler”.

2.2. Sistemas multidosis: Contienen múltiples dosis de la preparación medicamentosa que se pretende administrar. Actualmente existen tres tipos fundamentales: “accuhaler”, “turbuhaler” y “easyhaler”.

El sistema “accuhaler” contiene 60 dosis de la sustancia activa. Las diferentes dosis están cubiertas y acopladas a una tira autoenrollable y están protegidas individualmente en un “blister” de aluminio termosellado. El sistema “accuhaler” ha sustituido al antiguo sistema “diskhaler”. El funcionamiento del dispositivo es relativamente sencillo. Cada vez que se acciona la pestaña que carga el sistema, un óvulo se desplaza hacia la zona de inhalación y, al mismo tiempo, es agujereado, lo que deja al fármaco preparado para que sea inhalado; el sistema lleva un contador de dosis, que va cayendo a medida que se consume el medicamento, lo que permite saber al paciente el número de dosis que aún le quedan. Además, los últimos cinco

números aparecen en rojo, para recordarle que debe adquirir un nuevo inhalador. Para que la inhalación pueda percibirse sin dificultad, el fármaco va mezclado con lactosa.

El sistema “*turbuhaler*” contiene 100 ó 200 dosis del medicamento micronizado en un depósito. El dispositivo está constituido por un disco giratorio dosificador que, al accionarse, libera y deposita la dosis del fármaco que va a inhalarse. Al inspirar, las partículas del medicamento adquieren una gran velocidad, por las turbulencias que se crean al pasar el aire por unos conductos helicoidales hechos al efecto y que son los que dan nombre al dispositivo. El artilugio lleva una pequeña ventana en la que aparece un color rojo cuando sólo quedan 20 dosis del producto. Se advierte así del vaciamiento del dispositivo. En los diseños más recientes se ha incorporado un contador con cifras, que indican las dosis restantes. También este dispositivo es muy sensible a la humedad, ya que, al estar todo el medicamento en un único depósito, es fácil que se apelmace. Otros inconvenientes son que el tamaño de las partículas varía en relación con el flujo inspiratorio que se utilice y el que se requiere un flujo algo mayor que el de otros sistemas para conseguir que la inhalación sea adecuada.

El sistema “*easyhaler*” contiene 200 dosis del fármaco. Su diseño y su funcionamiento son similares a los de los clásicos inhaladores presurizados, lo que facilita al paciente el aprendizaje de este sistema, pero sin que sea necesaria la coordinación ni el empleo de cámaras espaciadoras. Al apretar el pulsador, la dosis exacta se coloca en el canal de salida. Un “clic” indica al paciente que la dosis se ha cargado y que está dispuesta. Si el enfermo, por error, apretara de nuevo el pulsador, la dosis extra se eliminaría, pasando a un compartimento separado, evitándose así problemas de sobredosificación. La pieza bucal tiene un canal estrecho y alargado. Gracias a su diseño ergonómico se consigue que su adaptación a los labios y a la boca del enfermo sea muy buena. Se evita así que la lengua se sitúe delante del canal de salida, obstruyéndolo, con el consiguiente máximo aprovechamiento de la fuerza inspiratoria del paciente. Se facilita, asimismo, que se generen partículas de pequeño tamaño, que fácilmente pueden llegar a las vías respiratorias inferiores. Cada dosis lleva una pequeña cantidad de lactosa, que ayuda al paciente a reconocer que ha tomado la medicación. El dispositivo incorpora, además, un contador, lo que permite conocer las dosis restantes.

3. Nebulizadores: Son dispositivos que transforman un líquido en aerosol y que se utilizan para administrar suspensiones de fármacos o soluciones para inhalarse a través de mascarilla facial o boquilla. Un sistema lo constituye el compresor y un nebulizador compatible. Existen 2 tipos de nebulizadores: tipo Jet y tipo ultrasónico.

CAPÍTULO II:

Farmacopeas y legislación

Las farmacopeas son códigos que establecen la calidad que deben cumplir los principios activos y excipientes que entran en la composición de los medicamentos de uso humano y veterinario, así como lo referido a su envasado y etiquetado.

España se adhirió en abril de 1987 al Convenio Europeo sobre la elaboración de una Farmacopea Europea, adoptando así todo su contenido. La cuarta edición de la Real Farmacopea Española corresponde a la 6ª edición de la Farmacopea Europea. La Real Farmacopea Española (RFE) ofrece a fabricantes, distribuidores y profesionales sanitarios los requisitos mínimos de calidad de las materias primas que se utilizan en la fabricación de medicamentos así como a la fabricación de envases en los que se acondicionan aquellos. La cuarta edición (año 2011) en formato electrónico a través de la página de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (<http://extranet.boe.es/>), contiene unas 2100 monografías específicas sobre principios activos y excipientes, 22 monografías generales sobre grupos de medicamentos, 29 monografías sobre formas farmacéuticas que cubren todas las preparaciones incluidas en el ámbito de aplicación de cada una de ellas y cerca de 280 métodos generales necesarios para llevar a cabo las comprobaciones analíticas preceptivas descritas en las monografías específicas. También se describen los requisitos de unos 2400 reactivos. Como viene siendo ya habitual, y con el fin de conseguir cada vez mayor armonización internacional en materia de farmacopea y medicamentos, en esta cuarta edición se incluyen, varios capítulos generales y monografías de excipientes armonizados entre la Farmacopea de Estados Unidos, Farmacopea de Japón y la Farmacopea Europea. La Farmacopea Europea se utiliza ampliamente a escala internacional y ha acordado un proceso de armonización con la Farmacopea Japonesa y la Farmacopea de Estados Unidos, dentro de una estructura informal denominada Grupo de discusión de las farmacopeas (PDG). Las actividades se desarrollan en coordinación con las de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH). La armonización simplifica y racionaliza los métodos de control de calidad y los procedimientos de registro, además favorece el trabajo de la ICH y de la Cooperación Internacional sobre Armonización Veterinaria (VICH), puesto que algunas de sus normativas explicativas dependen de los capítulos generales de las farmacopeas para su aplicación.

REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA

Las especificaciones para los envases descritos en la RFE, se han elaborado para aplicación general a los envases de la categoría indicada pero, debido a la amplia variedad de envases disponibles y a la posibilidad de nuevos desarrollos, la publicación de una especificación no excluye el uso, en casos justificados, de envases que cumplan otras especificaciones, previo acuerdo de la Autoridad competente. Aunque el Capítulo 3 es el destinado a describir los materiales utilizados para la fabricación de envases y envases propiamente dichos, las monografías generales para las formas farmacéuticas pueden requerir, en sus apartados de definición y producción, el empleo de ciertos tipos de envases. También otras monografías, en el apartado conservación, pueden indicar el tipo de envase recomendado.

1. Materiales utilizados para la fabricación de envases

Se diferencian una serie de apartados teniendo en cuenta el tipo de material empleado y la vía de administración. A su vez, en cada apartado se muestran una serie de epígrafes comunes a todos ellos:

- Definición del polímero, naturaleza y función de los aditivos
- Forma de producción
- Características generales y solubilidades
- Identificación: La espectrofotometría infrarroja es el método de elección para identificar un material
- Ensayos: Monómero residual y polímeros, identificación de aditivos (antioxidantes, incluidos plastificantes presentes en el material, con determinación de los límites), trazas de metales: Pb, Cd, Zn, metales pesados y residuos catalizadores. El uso del HPLC permite identificar, cuantificar y estudiar la migración de los aditivos
- Ensayos suplementarios

La Tabla nº10, plasma los polímeros plásticos descritos en la Real Farmacopea Española junto con los ensayos propuestos.

Tabla nº10: Materiales utilizados para la fabricación de envases de medicamentos descritos en la RFE

MATERIAL	ENSAYOS
<p>Materiales para envases destinados a contener sangre humana y hemoderivados</p> <p>I. M. a base de cloruro de polivinilo plastificado para envases destinados a contener sangre humana y hemoderivados</p> <p>II. M. a base de cloruro de polivinilo plastificado para tubos utilizados en equipos para transfusión de sangre y de hemoderivado</p>	<p>Acidez o alcalinidad, absorbancia, sustancias reductoras, aminas primarias aromáticas, aditivos para plásticos 01 (ftalato de di (2-etilhexilo), 04 y 05, aditivo para plásticos 03, bario, cadmio, calcio, estaño, zinc, metales pesados, sustancias extraíbles con agua</p> <p>Aditivo para plásticos 01, bario, cadmio, estaño, metales pesados</p>
<p>Poliolefinas</p>	<p>Acidez o alcalinidad, absorbancia, sustancias reductoras, sustancias solubles en hexano, aluminio extraíble, titanio extraíble, zinc extraíble, metales pesados extraíbles, cenizas sulfúricas</p> <p>Ensayos complementarios (solo si la composición del material o su utilización lo requiere): antioxidantes fenólicos, antioxidantes no fenólicos, aditivo para plásticos 22, amidas y estearatos</p>
<p>Polietileno sin aditivos para envases destinados a preparaciones para administración parenteral y preparaciones oftálmicas</p>	<p>Acidez o alcalinidad, absorbancia, sustancias reductoras, sustancias solubles en hexano, aditivos, metales pesados extraíbles, cenizas sulfúricas</p>

Continuación de la Tabla nº10

MATERIAL	ENSAYOS
<p>Polietileno con aditivos para envases destinados a preparaciones para administración parenteral y preparaciones oftálmicas</p>	<p>Acidez o alcalinidad, absorbancia, sustancias reductoras, sustancias solubles en hexano, aluminio extraíble, titanio extraíble, vanadio extraíble, zinc extraíble, zirconio extraíble, metales pesados extraíbles, cenizas sulfúricas</p> <p>Ensayos suplementarios (solo si se requiere indicar la composición del material o su utilización): antioxidantes fenólicos, antioxidantes no fenólicos, amidas y estearato</p>
<p>Polipropileno para envases y cierres destinados a preparaciones para administración parenteral y preparaciones oftálmicas</p>	<p>Acidez o alcalinidad, absorbancia, sustancias reductoras, sustancias solubles en hexano, aluminio extraíble, cromo extraíble, titanio extraíble, vanadio extraíble, zinc extraíble, zirconio extraíble, metales pesados extraíbles, cenizas sulfúricas</p> <p>Ensayos suplementarios (se realizan, completamente o en parte, solo si se requiere para fijar la composición del material): antioxidantes fenólicos, antioxidantes no fenólicos, amidas y estearatos</p>
<p>Copolímero de etileno-acetato de vinilo para envases y tubos destinados a preparaciones para nutrición parenteral total</p>	<p>Acidez o alcalinidad, absorbancia, sustancias reductoras, amidas y ácido esteárico, antioxidantes fenólicos, sustancias solubles en hexano, cenizas sulfúricas</p>
<p>Aceite de silicona utilizado como lubricante</p>	<p>Acidez, viscosidad, aceites minerales, compuestos fenilados, metales pesados, materias volátiles</p>

Continuación de la Tabla nº10

MATERIAL	ENSAYOS
Elastómero de silicona para cierres y tubos	<p>Acidez o alcalinidad, densidad relativa, sustancias reductoras, sustancias solubles en hexano, materias volátiles, aceites minerales; compuestos fenilados</p> <p>El elastómero de silicona preparado empleando peróxidos satisface además el ensayo de peróxidos residuales</p> <p>El elastómero de silicona preparado empleando platino satisface además el ensayo adicional de platino</p>
Materiales a base de cloruro de polivinilo no plastificado para envases destinados a disoluciones acuosas no inyectables	Bario extraíble, cadmio extraíble, materiales estabilizados por estaño, materiales no estabilizados por estaño, metales pesados extraíbles, zinc extraíble, cenizas sulfúricas
Materiales a base de cloruro de polivinilo no plastificado para envases destinados a formas sólidas para administración oral	Materiales estabilizados por estaño, materiales no estabilizados por estaño, metales pesados extraíbles, zinc extraíble, cenizas sulfúricas
Materiales a base de cloruro de polivinilo plastificado para envases destinados a contener disoluciones acuosas para perfusión intravenosa	Acidez o alcalinidad, absorbancia, sustancias reductoras, aminas primarias aromáticas, aditivos para plásticos 01, 04 y 05, aditivo para plásticos 03, bario, cadmio, calcio, estaño, zinc, metales pesados, sustancias extraíbles con agua
Poli (tereftalato de etileno) para envases destinados a preparaciones para administración no parenteral	Acidez o alcalinidad, sustancias reductoras, sustancias solubles en dioxano, aluminio extraíble, antimonio extraíble, bario extraíble, cobalto extraíble, germanio extraíble, manganeso extraíble, titanio extraíble, zinc extraíble, cenizas sulfúricas

2. Envases

Una vez descritos los materiales que se pueden emplear en la fabricación de los envases farmacéuticos, a continuación, la RFE describe los distintos envases según el uso al que vaya a ser destinado. Se indica como función prioritaria del envase, la protección de la preparación medicamentosa que alberga. El grado de protección dependerá de la naturaleza del producto y de los riesgos a que se expone. Por otra parte también se hace hincapié en que el envase no debe ejercer ninguna acción física o química sobre el producto que pueda alterar su calidad más allá de los límites aceptados.

Se hace una clasificación de los envases, según el número de dosis que alberga, en unidosis y multidosis. También se diferencian los envases según las propiedades que proporciona el cierre: envase bien cerrado, envase hermético, envase sellado, envase con cierre inviolable y envase con cierre a prueba de niños.

Se establecen distintos apartados según la naturaleza del material empleado en la fabricación del envase, así se definen los envases de vidrio, envases de plástico y los cierres de goma.

- Envases de vidrio para uso farmacéutico

Para definir la calidad de un envase de vidrio en función del uso previsto, son necesarios uno o más de los ensayos descritos. Los ensayos de resistencia hidrolítica se efectúan para definir el tipo de vidrio (I, II o III) y para controlar su resistencia hidrolítica. Además, en los envases para preparaciones parenterales acuosas se determina la liberación de arsénico y en los envases de vidrio coloreado, la transmisión espectral.

- Envases y cierres de plástico para uso farmacéutico

Para confirmar la compatibilidad entre envase y contenido y para asegurar que no se producen cambios que perjudiquen la calidad de la preparación, se llevan a cabo varios ensayos, como la verificación de la ausencia de cualquier cambio en las características físicas, evaluación de las posibles pérdidas o incrementos debidos a la permeabilidad del envase, examen de la modificación del pH, evaluación de los cambios que pudiesen producirse por acción de la luz, ensayos químicos y, en los casos apropiados, ensayos biológicos. No se detallan los ensayos que deberán ser más o menos exhaustivos según el uso al que vaya destinada la preparación medicamentosa y el mayor o menor riesgo de migración. Dentro de los envases de plástico se definen claramente los envases destinados a acondicionar dos tipos de preparaciones: las de perfusión parenteral y las destinadas a albergar sangre y hemoderivados, quizás por la importancia de la vía de administración, ya que cualquier tipo de alteración o contaminación repercutiría seriamente en la seguridad del paciente que usa la preparación. También se indican los requisitos para los equipos empleados en la administración de este tipo de preparaciones: equipos para transfusión de sangre y hemoderivados y jeringas de plástico. Por último, en este apartado de envases también se describen los cierres de goma para envases destinados a preparaciones acuosas de administración parenteral, a polvos y a polvos liofilizados

En la Tabla nº11 se describen los envases de plástico descritos en la RFE con sus correspondientes ensayos.

Tabla nº11: Envases de plástico utilizados para acondicionar preparaciones medicamentosas y ensayos según la RFE

ENVASES	ENSAYOS
Envases de plástico destinados a disoluciones acuosas para perfusión parenteral	No se describen ensayos
Envases estériles de plástico para sangre humana y hemoderivados	Resistencia a la centrifugación Resistencia a la tracción Estanqueidad Permeabilidad al vapor Vaciado por presión Velocidad de llenado Resistencia a las variaciones de temperatura Transparencia Sustancias extraíbles Efectos hemolíticos en sistemas tamponados Esterilidad Pirógenos Toxicidad anormal
Envases vacíos y estériles de cloruro de polivinilo plastificado para sangre humana y hemoderivados	El envase satisface los ensayos prescritos en envases estériles de plástico para sangre humana y hemoderivados (3.2.3), así como los siguientes ensayos de detección de materiales extraíbles: sustancias oxidables, acidez o alcalinidad, cloruros, amonio, residuo por evaporación, absorbancia, ftalato de bis (2-etilhexilo) extraíble (se establecen unos límites permisibles).
Envases estériles de cloruro de polivinilo plastificado para sangre humana que contiene una disolución anticoagulante	El envasado cumple los ensayos prescritos en envases estériles de plástico para sangre humana y hemoderivados, así como los ensayos siguientes de medida del volumen de disolución anticoagulante y de detección de sustancias extraíbles. Volumen de disolución anticoagulante, examen espectrofotométrico, ftalato de bis (2-etilhexilo) extraíble.

Continuación de la Tabla nº11

ENVASE	ENSAYOS
Equipos para transfusión de sangre y hemoderivados	Acidez o alcalinidad, absorbancia, óxido de etileno, sustancias reductoras, flujo, partículas extrañas, resistencia a la presión, transparencia, residuo de evaporación, esterilidad, pirógenos
Jeringas estériles de plástico de un solo uso	Acidez o alcalinidad, absorbancia, óxido de etileno, aceite de silicona, sustancias reductoras, transparencia, esterilidad, pirógenos
Cierres de goma para envases destinados a preparaciones acuosas de administración parenteral, a polvos y a polvos liofilizados	Acidez o alcalinidad, absorbancia, sustancias reductoras, amonio, zinc extraíble, metales pesados extraíbles, residuo de evaporación, sulfuros volátiles, ensayo de perforación, fragmentación. autoobtención

FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA (USP)

La USP 36-NF 31 (año 2013) reconoce varios tipos de materiales oficiales para envases y la selección de los materiales se hace en función de sus propiedades. La mayoría de los envases destinados a acondicionar preparaciones medicamentosas son de vidrio o de plástico.

En la USP existen unos capítulos generales dedicados a las pruebas y ensayos para envases farmacéuticos, donde se establecen requerimientos generales, ensayos microbiológicos, biológicos, químicos y físicos.

- En el **capítulo <381> Tapones elastómeros para inyectables** se indica que la selección de un determinado cierre elastómero debe incluir una cuidadosa revisión de todos los ingredientes para asegurar que no se conoce o sospecha ser carcinogénico o que se hayan añadido otras sustancias tóxicas.

- En el **capítulo <661> Envases** se proponen las normas desarrolladas para los materiales más utilizados en la fabricación de envases farmacéuticos, es decir, el vidrio y el plástico. Se distinguen los siguientes ensayos:

Transmisión de la luz: Se describe cómo preparar las muestras según se trate de vidrio o de plástico, el procedimiento para llevar a cabo el ensayo y los límites establecidos. Los límites admitidos son diferentes según se trate de artículos sellados a la llama o artículos con cierres, debido al grosor de la pared del envase al igual que ocurría en el ensayo propuesto por la RFE, así el porcentaje máximo de transmisión de la luz a cualquier longitud de onda entre 290nm y 450nm será siempre mayor en el caso de artículos sellados a la llama. Además, para unos ensayos y una información más completa sobre transmisión de la luz a través de los envases farmacéuticos, hace referencia a publicaciones de la ASTM (American Society for Testing and Materials).

Resistencia hidrolítica – Envases de vidrio: Al igual que en la Real Farmacopea Española se utilizan estos ensayos para establecer la calidad del vidrio y su clasificación. Por otra parte se realiza el ensayo de arsénico en los envases de vidrio tipo I estableciéndose un límite de 0,1µg por gramo.

Pruebas biológicas – Plásticos y otros polímeros: Se establece que se deben realizar las pruebas biológicas in vitro según los procedimientos que se establecen en *Pruebas de Reactividad Biológica, In Vitro <87>*.

Pruebas Fisicoquímicas – Plásticos: Se detalla el medio de extracción, aparatos, preparación del equipo y procedimiento para realizar las siguientes pruebas: residuo no volátil, residuo de incineración, metales pesados y capacidad amortiguadora.

Envases para productos oftálmicos – Plásticos: Deben cumplir con los requisitos establecidos en la sección *Pruebas Biológicas – Plásticos y Polímeros*.

Envases de polietileno: En cuanto a las propiedades que pueden afectar la aptitud del polietileno para envasar preparaciones medicamentosas se destacan la permeabilidad al oxígeno y a la humedad, el coeficiente de elasticidad, el índice de fusión, la resistencia a las fisuras por estrés ambiental y el grado de cristalinidad posterior al moldeado.

Fascos de tereftalato de polietileno y fascos de tereftalato de polietileno G: Como ensayos específicos se describe el de extracción de colorantes y el ensayo de tereftaloilo total y etilenglicol puesto que se trata de polímeros preparados mediante condensación de etilenglicol con tereftalato de dimetilo o ácido tereftálico. Los ensayos son un poco diferentes a los de la RFE, ya que en ella no se contempla la transmisión de la luz en los envases de plástico, ni la extracción de colorantes.

Envases de polipropileno: Los ensayos propuestos son los mismos que en el caso anterior de fascos de tereftalato de polietileno y fascos de tereftalato de polietileno G, excepto que en el caso del polipropileno no se realiza el ensayo de extracción de colorantes.

A modo de resumen de este capítulo podemos decir que todos los polímeros, propuestos por la USP, empleados en la fabricación de envases, cumplen con los requisitos de las secciones pertinentes del Código Federal de Reglamentación Título 21, en lo referente al uso de estos materiales en contacto con alimentos y bebidas alcohólicas. En las otras dos Farmacopeas analizadas (RFE y JP) no se hace referencia a esta reglamentación.

Los polímeros descritos son el polietileno, tereftalato de polietileno, tereftalato de polietileno G (no aparece descrito en las otras Farmacopeas) y polipropileno. El PVC se nombra en el apartado de reacondicionamiento donde se plasman las composiciones de los envases tipo blíster. El polietileno se utiliza en la fabricación de envases para albergar formas farmacéuticas de administración oral que no están destinadas a reconstituirse en solución, mientras que para formas farmacéuticas

líquidas y sólidas de administración oral se indica el polipropileno. El tereftalato de polietileno y frascos de tereftalato de polietileno G para envasar formas farmacéuticas líquidas de administración oral.

En el **capítulo <671> Envases-Permeabilidad** resulta de gran utilidad el ensayo y los límites establecidos para los envases de unidades múltiples para cápsulas y comprimidos puesto que se clasifican los envases tipo blíster según su mayor permeabilidad a la humedad, información indispensable sobre todo cuando vamos a proceder al reenvasado de formas farmacéuticas en Sistemas Personalizados de Dosificación. Es una clasificación descrita exclusivamente en esta farmacopea.

En el capítulo **<1031> Biocompatibilidad de los materiales usados en los envases de medicamentos, dispositivos médicos e implantes** se proporcionan pautas para la identificación y realización de los procedimientos para evaluar la biocompatibilidad de los envases de medicamentos, cierres elastómeros, dispositivos médicos e implantes. La biocompatibilidad se refiere a la tendencia de estos productos a mantenerse biológicamente inertes durante el período de contacto con el organismo, para ello se valoran distintos efectos como puede ser la citotoxicidad, carcinogenicidad, toxicidad sistémica aguda, toxicidad crónica y toxicidad reproductiva entre otros.

En el capítulo **<1075> Buenas Prácticas de Formulación Magistral** se establecen los requisitos que deben cumplir el envasado y envases de preparaciones farmacéuticas, así el farmacéutico elaborador debe asegurar que los envases y los cierres de los envases usados en el embalaje de preparaciones magistrales cumplen con los requisitos expuestos en el apartado Envases <661> y Envases-Permeabilidad <671>. Además, el preparador debe obtener registros escritos del proveedor que demuestren que los envases cumplen con los requisitos de la USP. En el caso de preparaciones estériles y no estériles se deben manejar, esterilizar (si corresponde) y almacenar según se describe en el apartado Preparación Magistral- Preparados estériles <797> y Preparación Magistral- Preparados no estériles <795>. Se aconseja almacenar los envases lejos del suelo de manera tal que permitan la inspección y limpieza del área de trabajo y se deben rotar para que se utilice primero el lote más antiguo. Deben ser de un material adecuado, de manera que no alteren la calidad y la concentración o la pureza de la preparación farmacéutica magistral.

Capítulo <1146> Prácticas de Envasado-Reenvasado de medicamentos sólidos orales en envases de dosis única: Ofrece los estándares mínimos guía a tener en cuenta en la práctica de reenvasado. Están disponibles blíster con una amplia variedad de protección frente a la humedad, así se establece protección baja, media, alta y extrema frente a la humedad, además, se dispone de una amplia gama de diseños, tanto en lo que respecta a la funcionalidad como al aspecto.

Cloruro de polivinilo (PVC): Es el material más usado para la fabricación del blíster. Este material se utiliza cuando el producto no requiere una protección eficaz contra la humedad. El PVC se encuentra disponible en varios calibres y puede ser opaco o pigmentado para impedir la entrada de luz a longitudes de onda específicas.

Películas de barrera: Muchas preparaciones farmacológicas son extremadamente sensibles a la humedad y por ende requieren películas de barrera que brinden una protección alta. Se pueden emplear varios materiales para proporcionar protección frente a la humedad. Las películas de barrera más usadas en la industria farmacéutica se describen a continuación:

- Laminaciones de PVC PCTFE: La película de policlorotrifluoroetileno (PCTFE) es una película termoplástica de fluoropolímero de policlorotrifluoroetileno. La película de PCTFE se lamina al PVC mediante una capa adhesiva colocada entre el PVC y la película de PCTFE (estructura doble) o con una capa de polietileno (PE) colocada entre la capa de adhesivo del PVC y la del PCTFE (estructura triple). Con el empleo de diversos calibres de la película de PCTFE se pueden obtener barreras frente a la humedad de media a extrema.

- Laminaciones de PVC PVdC: El PVC PVdC es una película en la que el PVC está recubierto por una emulsión de cloruro de polivinilideno (PVdC). La capa de PVdC se especifica en g por m² y se puede fabricar para brindar barreras de protección de media a alta.

- Polipropileno: Debido a su morfología, el polipropileno (PP) constituye una buena barrera frente a la humedad, porque su estructura esferulítica crea un camino arduo para que las moléculas de agua lo atraviesen. Aunque no se use habitualmente en los Estados Unidos como película para blíster, el PP constituye una alternativa para los materiales de barrera media y se emplea en Europa como alternativa al PVC.

- Lámina moldeada en frío: Este material se usa para productos extremadamente higroscópicos o sensibles a la luz. Es una barrera frente a la humedad extrema que consta de tres capas: PVC, papel aluminio y nylon.

- Lámina de sellado: Se pueden obtener distintos diseños y la elección de uno en particular dependerá del uso que se vaya a dar al envase. El componente principal de la lámina de sellado es habitualmente aluminio. El lado del laminado de papel aluminio que está en contacto con el producto proporciona la capa termosellada que forma el sellado del material del blíster.

- Lámina desprendible: Consta de varias capas y puede desprenderse del blíster (para obtener una lámina desprendible a prueba de niños, se agregará una capa de poliéster con los adhesivos pertinentes). La lámina de sellado desprendible, usada junto con el montaje del blíster hace necesario un proceso de tres pasos para abrir el blíster.

- A presión: Existen dos tipos habituales de láminas que se abren a presión: una con una capa externa de papel separada del aluminio por una capa de adhesivo y otra sin papel. La capa externa de papel tiene un fin estético y permite, la impresión en el reverso del blíster.

- Otros: Otros tipos de envases usados para dosis únicas de formas farmacéuticas sólidas son tiras, bolsas y envases tipo sobre.

Capítulo <1151> Formas Farmacéuticas: En el caso de algunas formas farmacéuticas como es el caso de los aerosoles, además de definirlos, clasificarlos y describir sus partes, hablan del envase que está hecho normalmente de vidrio, plástico o metal o una combinación de los tres materiales. Los materiales empleados incluyen acero inoxidable y aluminio debiéndose controlar los extraíbles, lixiviables y partículas en la superficie interna del envase. Respecto a las sustancias extraíbles, ya que los inhaladores y aerosoles se formulan normalmente con solventes orgánicos como el propelente o el vehículo, los extraíbles procedentes de los elastómeros o de los componentes de plástico en la preparación es un riesgo potencial bastante serio. Por tanto, la composición y la calidad de los materiales usados en la fabricación de los componentes de la válvula se deben controlar y seleccionar cuidadosamente. Se debe establecer bien la compatibilidad con los componentes de la formulación así como la distorsión de los componentes de la válvula y minimizar los cambios en el sistema de liberación, escapes e impurezas de la preparación medicamentosa a través del tiempo. Se deben identificar y minimizar los posibles extraíbles que pueden incluir polinucleares aromáticos, nitrosaminas, aceleradores de la vulcanización, antioxidantes, monómeros plastificantes, etc. Las especificaciones y los límites establecidos para el total de extraíbles de los diferentes componentes de la válvula requieren el uso de diferentes métodos analíticos.

En el **capítulo <1177> Buenas prácticas de envasado** se proporciona una guía general acerca de los factores que deben considerarse para el envasado y embalaje de preparaciones medicamentosas. De forma general, se establece que los envases de vidrio deben cumplir con los requisitos de resistencia química y de transmisión de la luz (si fuera necesario), según se describe en Envases <661>, además en el caso de preparaciones inyectables, es necesario que los envases cumplan con lo dispuesto en la sección Envasado en Inyectables <1>. En cuanto a los envases plásticos se les debe evaluar según los criterios específicos para los tres tipos de plásticos descritos en los siguientes apartados del capítulo Envases <661>, envases de polietileno (PE) para formas farmacéuticas sólidas y secas de administración oral, frascos de tereftalato de polietileno y de tereftalato de polietileno G (PET y PETG) para formas farmacéuticas líquidas de administración oral y envases de polipropileno (PP) para formas farmacéuticas líquidas o sólidas y secas de administración oral. Se debe someter a los plásticos a las pruebas de transmisión de la luz (si corresponde), pruebas de permeabilidad al vapor de agua, pruebas de extracción fisicoquímica y pruebas biológicas. Los cierres elastoméricos se deben evaluar por separado según se indica en tapones elastómeros para Inyectables <381>.

El apartado de advertencias generales contiene algunas definiciones de los distintos tipos de envases clasificados según sus características y usos. Adicionalmente, el comité sobre envasado de la ASTM publica terminología, prácticas, métodos de prueba, especificaciones y clasificaciones para analizar y evaluar los envases (ASTM D99695, "Standard Terminology").

En el **capítulo <1178> Buenas prácticas de reenvasado** se ofrece información a quienes extraen productos farmacéuticos del envase original provisto por el fabricante y los reenvasan con un sistema de envase y cierre distinto para su reventa o para su distribución. Los reenvasadores también deben cumplir con los

requisitos para las prácticas de envasado que se establecen en 21 CFR 210 a 226.

Por último, en la USP se proponen unas tablas de referencia (Reference Tables/Container Specifications) que sirven como fuente de información para el envasado de medicamentos. En la tabla que adjuntan, se listan las cápsulas y comprimidos oficiales de la Farmacopea de los Estados Unidos y se indican las especificaciones pertinentes a los envases en los que se deben dispensar los fármacos que se reenvasan: impermeable (Tight=T), bien cerrado (Well-closed=W) y resistente a la luz (Light-resistant=LR). Esta tabla no está destinada a reemplazar ni a interpretar los requisitos definitivos declarados en las monografías individuales.

FARMACOPEA JAPONESA

La Farmacopea Japonesa XVI Edición publicada en el año 2011, en un capítulo dedicado a ensayos generales, procedimientos y aparatos dedica un apartado, el número 7, a los ensayos realizados a los envases y materiales empleados en su fabricación. Por otra parte en el capítulo de información general, se dedica un punto, el G7, a los envases, concretamente a los envases de plástico para productos farmacéuticos. Por otra parte, en la monografía de las preparaciones descritas en esta farmacopea, se hace referencia al envase más adecuado para acondicionar la forma farmacéutica preparada, sobre todo teniendo en cuenta la susceptibilidad de degradación debido a la presencia de humedad.

Al principio de la farmacopea, antes de empezar con las monografías hay un apartado llamado “General notices” donde, entre otros términos, se define el envase como tal y los distintos tipos de envases que se pueden emplear para acondicionar las preparaciones medicamentosas: envase bien cerrado, envase hermético y envase resistente a la luz.

- Ensayos para envases y materiales de envase

1. Ensayos para envases de vidrio para inyección

Se destaca el hecho de que los envases de vidrio para inyección no deben interaccionar física o químicamente con el medicamento que contiene, pudiendo alterar sus características de seguridad y eficacia. Por otra parte, el cierre debe ser lo suficientemente eficaz como para proteger la preparación de la contaminación por microorganismos. Se establecen una serie de requisitos para este tipo de envases:

- Los envases son incoloros o marrón claro y transparentes, sin burbujas que interfieran con el ensayo de impurezas insolubles para inyecciones.

- Los envases multidosis deben cerrarse con tapones de caucho u otro cierre apropiado. Los cierres deben permitir la penetración de la aguja sin dejar fragmentos al retirar la aguja y se debe volver a cerrar inmediatamente para evitar contaminación externa. Estos cierres deben cumplir los ensayos del punto 7.3 Cierres de goma para inyecciones acuosas.

- Se establece el ensayo del álcali soluble, se asemeja al ensayo de resistencia hidrolítica propuesto en las otras dos farmacopeas estudiadas. Se puede realizar empleando dos métodos diferentes según el tipo de envase o de la forma farmacéutica del medicamento:

- Método I: Se aplica a envases que se van a fundir o envases que no se van a fundir excepto los envases para infusión acuosa con una capacidad superior a 100ml.
- Método II: Se aplica a envases que no se van a fundir, destinados a infusión acuosa y con una capacidad superior a 100ml.

Los envases de vidrio para soluciones acuosas empleados para inyección parenteral deben cumplir el ensayo de álcali soluble para envases que no se van a fundir según el método I.

- Ensayo de hierro soluble para envases resistentes a la luz.

- Transmisión de la luz para envases resistentes a la luz: El porcentaje de transmisión obtenida entre 290nm y 450nm no es más del 50% y entre 590nm y 610 nm no es menos del 60%. En el caso de envases que no se van a fundir teniendo un grosor de pared no menor de 1,0mm, el porcentaje de transmisión entre 590nm y 610 nm no es menos del 45%.

2. Ensayos para envases de plástico

Los ensayos para envases de plástico se deben utilizar para asegurar la calidad de estos envases. No son necesarios todos los ensayos descritos, pero es posible que en el caso de algunos envases sea necesario realizar ensayos adicionales.

- Se proponen ensayos de combustión entre los que destacan residuo de ignición, metales pesados, plomo (se describen dos métodos para realizar este ensayo), cadmio (también se describen dos métodos) y estaño.

- Sustancias extraíbles: Se especifica cómo hacer la solución patrón y la muestra, proponiendo los siguientes ensayos con las dos soluciones: ensayo de la espuma, pH, sustancias reductoras de permanganato potásico, espectro UV y residuo de evaporación.

- Ensayo para partículas finas: Se describe el procedimiento de ensayo y reactivos a emplear.

- Ensayo de transparencia: El método I se aplica a envases que tienen una superficie lisa y no en relieve o poca curvatura, mientras que se propone un método 2 para envases con superficie rugosa o con relieve.

- Permeabilidad al vapor de agua: Se proponen dos métodos para llevar a cabo el ensayo, el método I se aplica a envases para soluciones acuosas para inyección y el método II para evaluar la permeabilidad a la humedad de envases destinados a acondicionar preparaciones medicamentosas higroscópicas.

- Ensayo de fugas: Un mal ajuste en la unión rosca-tapón provoca fugas que pueden ser causa no solo de la pérdida de producto, sino de la contaminación del producto aún contenido en el envase por una mala hermeticidad.

- Ensayo de citotoxicidad: Se detalla cómo preparar los medios, los reactivos empleados, dispositivos e instrumentos, control de los materiales y sustancias, procedimientos de ensayo.

Dentro de este apartado encontramos un subapartado dedicado exclusivamente a los envases de plástico para soluciones acuosas destinadas a inyección en el que se proponen varios tipos de envases de plástico para este uso concreto y sus correspondientes ensayos:

- Envases de polietileno o polipropileno libres de aditivo. Ensayos: transparencia, aspecto, permeabilidad al vapor de agua, metales pesados, plomo, cadmio, residuo de ignición, sustancias extraíbles y citotoxicidad.

- Envases de cloruro de polivinilo compuestos por homopolímeros de cloruro de vinilo, libre de adhesivo y el plastificante adicionado al material debe ser el bis (2-etilhexil) ftalato. Los envases deben ser cubiertos con un material fácilmente separable para prevenir la permeabilidad al vapor de agua. En este caso, realizar el ensayo de permeabilidad al vapor de agua en los envases cubiertos. Otros ensayos: grosor, transparencia, aspecto, fugas o pérdidas, flexibilidad, permeabilidad al vapor de agua, metales pesados, plomo, cadmio, estaño, cloruro de vinilo, partículas finas, residuo de ignición, sustancias extraíbles y citotoxicidad.

- Envases de plástico para inyecciones acuosas no descritos anteriormente. Los envases cumplen las especificaciones siguientes y otras especificaciones necesarias para sus materiales con respecto a metales pesados, residuos de ignición, sustancias extraíbles, etc.: transparencia, aspecto, permeabilidad al vapor y citotoxicidad.

3. Ensayos para cierres elastómeros de infusiones acuosas

El cierre elastómero para infusiones acuosas supone un cierre elastómero usado en envases con una capacidad de 100ml o más y que está en contacto directo con la preparación medicamentosa. Al igual que en los casos anteriores, no debe interaccionar física ni químicamente con el contenido y debe cumplir los siguientes ensayos:

- Cadmio: Realizar el ensayo empleando espectrofotometría de absorción atómica.
- Plomo: En este caso también se emplea la espectrofotometría de absorción atómica.
- Sustancias extraíbles: Se realiza una descripción de la solución sometida a ensayo y se someten a estudio varias características o parámetros como es el caso de la capacidad de producir espuma, el pH de la solución, el contenido en zinc, sustancias reductoras del permanganato potásico, residuo de evaporación y espectro UV.
- Toxicidad sistémica aguda: Se establece cómo se debe llevar a cabo la preparación de la muestra y de la solución patrón, el procedimiento de ensayo y la correspondiente interpretación de los resultados.
- Ensayo de pirógenos
- Ensayo de hemolisis

- Envases de plástico para productos farmacéuticos

En la Farmacopea Japonesa se dedica un apartado de información general a los envases de plástico para productos farmacéuticos; se usan varios tipos de plástico que no alteran la eficacia, seguridad o estabilidad de los productos farmacéuticos. Se recomienda tener toda la información del proceso de elaboración del envase de plástico, incluyendo las sustancias que se les adicionan, para así poder seleccionar el envase más adecuado y poder valorar la compatibilidad del envase de plástico con los productos farmacéuticos. Esta compatibilidad debe juzgarse para cada combinación específica envase/ preparación medicamentosa que contiene.

Las características que se deben exigir al envase dependerán del uso al que vaya destinado, aunque se establezcan unos requisitos generales, destacando que debe ser de alta calidad, por ello, los materiales plásticos reciclados, que tienen una constitución desconocida, no deben utilizarse. Por otra parte las migraciones desde el envase no deben alterar la eficacia o estabilidad de los preparados farmacéuticos que contiene, estos posibles riesgos de toxicidad debido a estas migraciones no deben exceder de un nivel dado.

La calidad de los productos farmacéuticos no se debe deteriorar durante el almacenamiento. Por ejemplo, los productos que se desestabilizan con la luz deben envasarse en envases que lo protejan de la luz; en el caso de productos que se oxidan fácilmente, el envase no debe ser permeable al oxígeno; en el caso de productos farmacéuticos acuosos y los que deben mantenerse secos, el material del envase no debe permitir la permeabilidad al vapor de agua. El envase no se debe deformar, no se debe deteriorar y no debe ser degradado por los productos farmacéuticos que contiene; no debe perder su funcionalidad frente a altas o bajas temperaturas, durante el almacenamiento o transporte. Puede ser que sea necesario que el envase sea transparente para poder examinar la turbidez de la preparación. Cuando es necesario esterilizar el envase, se debe comprobar que no ha sufrido cambios de calidad tras la esterilización, ni haber generado sustancias tóxicas.

Respecto a la evaluación de la posible toxicidad debida al envase, se realizarán ensayos diferentes dependiendo de la aplicación a que va destinado el medicamento que va acondicionado en el envase, de manera que se establecen ensayos para preparaciones en contacto con sangre, realizándose ensayos de riesgo de toxicidad, citotoxicidad, sensibilización y hemólisis. También se requieren ensayos de citotoxicidad para preparaciones líquidas administradas por vía oral y preparaciones en contacto con piel o membranas mucosas, en este último caso, además, se realizan ensayos de sensibilización. Para realizar estas pruebas se toman como modelo las pruebas estándar publicadas por organismos internacionales como las normas ISO (ISO 10993-1, 10993-5, 10993-10), normas establecidas por ASTM (ASTM F756-82) y Guidelines for basic biological test of medical devices and materials. Además se toma la USP como referencia para los ensayos de citotoxicidad, haciendo referencia al capítulo <87> Biological reactivity test, in vitro.

En la fase de producción comercial, se requiere establecer criterios de aceptación de, por lo menos, los elementos que se enumeran a continuación:

- Pruebas de combustión: Residuos de ignición, metales pesados y si es necesario, las cantidades de metales específicos (plomo, cadmio, etc).
- Pruebas de extracción: pH, espectros de absorción ultravioleta, sustancias reductoras de permanganato de potasio, formación de espuma, residuo no volátil.
- Ensayo de citotoxicidad.
- Cualquier otra prueba necesaria para el envase específico para infusión acuosa.

En la Tabla nº12 se comparan los requerimientos, de las tres farmacopeas consultadas, para el envase de vidrio.

En cuanto a los envases de vidrio, tanto la RFE como la USP realizan una clasificación de los tipos de vidrio según la resistencia hidrolítica, mientras que en la JP, aunque también se propone este tipo de ensayo, no se utiliza para establecer una clasificación de los envases, por otra parte, exclusivamente en la RFE se propone un ensayo para distinguir entre envases de vidrio tipo I y II. El ensayo de transmisión de la luz también está descrito en las tres farmacopeas, mientras que el ensayo de arsénico se realiza en la RFE y en USP y los ensayos para envases destinados a contener sangre humana y hemoderivados en la RFE y en la JP.

Tabla nº12: Comparativa de los envases de vidrio descritos en las tres Farmacopeas consultadas

	FARMACOPEA ESPAÑOLA	FARMACOPEA AMERICANA	FARMACOPEA JAPONESA
TIPOS DE VIDRIO	<p>Tipo I: Para uso parenteral y no parenteral, para sangre humana y hemoderivados</p> <p>Tipo II: Para preparaciones acuosas de uso parenteral, polvos uso parenteral y preparaciones no parenterales</p> <p>Tipo III: Para preparaciones no acuosas de uso parenteral, polvos uso parenteral y preparaciones de uso no parenteral</p> <p>Tipo IV: Para preparaciones sólidas y algunas líquidas y semisólidas para uso no parenteral</p>	<p>Tipo I: Para preparaciones de uso parenteral</p> <p>Tipo II: Para preparaciones parenterales alcalinas</p> <p>Tipo III: No se recomienda para uso parenteral, excepto que existan estudios específicos de estabilidad</p> <p>No parenteral: Medicamentos de administración oral y tópica no parenteral</p>	<p>No hay distinción de los distintos tipos de vidrio según la resistencia hidrolítica como en las otras dos farmacopeas, pero realiza el ensayo de álcali soluble según el envase vaya a cerrarse por fusión o no</p>

Continuación de la Tabla nº12

	FARMACOPEA ESPAÑOLA	FARMACOPEA AMERICANA	FARMACOPEA JAPONESA
ENSAYOS DEL VIDRIO			
Resistencia hidrolítica	<ul style="list-style-type: none"> - R. h. de superficie - R. h. en vidrio pulverizado - R. h. en la superficie de envases tratados 	<ul style="list-style-type: none"> - Ataque del agua - Polvo de vidrio 	Ensayo de álcali soluble para envases de vidrio para inyección (sobre fragmentos para determinar la resistencia hidrolítica)
Distinción entre envases de vidrio de los tipo I y II	Si	No	No
Arsénico	Para envases de vidrio destinados a contener preparaciones acuosas para administración parenteral	Si	No
Transmisión de la luz	<p>Porcentaje máximo de transmisión de la luz a cualquier λ entre 290 y 450nm para vidrio coloreado tipo I, II y III</p> <p>Se diferencian los artículos sellados a la llama de los que tienen cierre</p> <p>No se realiza el ensayo en vidrio tipo IV</p>	<p>Porcentaje máximo de transmisión de la luz a cualquier λ entre 290 y 450nm para vidrio coloreado tipo I, II, III y plásticos</p> <p>Se diferencian los artículos sellados a la llama de los que tienen cierre</p> <p>Se hace también el ensayo para vidrio no parenteral y plástico v. oral o tópica</p>	<p>Para envases de vidrio para inyección. Porcentaje máximo de transmisión de la luz a cualquier λ de 290 a 450nm y λ entre 590 y 610nm</p> <p>Se diferencian los artículos sellados a la llama de los que tienen cierre</p>
Envases para sangre humana y hemoderivados	<p>Resistencia a los choques térmicos</p> <p>Resistencia a la centrifugación</p>	No se realizan ensayos específicos para este tipo de envases	Ensayos de riesgo de toxicidad, citotoxicidad, sensibilización y hemólisis

Los polímeros plásticos descritos en las tres farmacopeas son los mismos PVC, polietileno, polipropileno y politereftalato de etileno (excepto en la JP) pero los usos a los que van destinados son distintos. En la RFE el PVC plastificado se propone para los envases destinados a contener sangre humana y hemoderivados, disoluciones acuosas para perfusión intravenosa, y el PVC no plastificado para disoluciones acuosas no inyectables y formas sólidas de administración oral, mientras en la USP exclusivamente se nombra como material que forma parte de los blíster y en la JP para inyecciones acuosas. Respecto a los envases de polietileno, la RFE los propone como envases aptos para preparaciones parenterales, oftálmicas y para jeringas estériles, la USP exclusivamente lo considera para acondicionar formas farmacéuticas secas orales y la JP para inyecciones acuosas. Igual ocurre con los envases de polipropileno, solo que en este caso la USP también los muestra para acondicionar preparaciones líquidas de administración oral. El politereftalato de etileno en la RFE se indica para preparaciones parenterales y en la USP para formas farmacéuticas líquidas orales, además en esta última farmacopea se describe también el politereftalato de etileno G.

En la Tabla nº13 se comparan los requerimientos, de las tres farmacopeas consultadas, para el envase de plástico.

Tabla nº13: Comparativa de los envases de plástico descritos en las tres farmacopeas consultadas

	FARMACOPEA ESPAÑOLA	USP	FARMACOPEA JAPONESA
PVC	<p>Envases vacíos y estériles de PVC plastificado para sangre humana y hemoderivados</p> <p>PVC no plastificado para disoluciones acuosas no inyectables</p> <p>PVC no plastificado para formas sólidas de administración oral</p> <p>PVC plastificado para disoluciones acuosas para perfusión intravenosa</p>	<p>Como material en la fabricación de laminados con aluminio para formar envases tipo blíster</p>	<p>Policloruro de vinilo para inyecciones acuosas</p>
Polietileno	<p>Polietileno con y sin aditivos para preparaciones parenterales y oftálmicas</p> <p>Se puede utilizar en jeringas estériles de plástico de un solo uso</p>	<p>Polietileno para formas farmacéuticas secas orales, no destinadas a transformarse en solución</p>	<p>Polietileno para inyecciones acuosas</p>

Continuación de la Tabla nº13

	FARMACOPEA ESPAÑOLA	USP	FARMACOPEA JAPONESA
Polipropileno	Polipropileno para preparaciones parenterales y oftálmicas Se puede utilizar en jeringas estériles de plástico de un solo uso	Polipropileno para formas secas y líquidas de administración oral	Polipropileno para inyecciones acuosas
Politereftalato de etileno	Para preparaciones no parenterales	Para formas farmacéuticas líquidas orales. Además politereftalato de etileno G	

La RFE diferencia entre los elastómeros de silicona para cierres y tubos y los cierres de goma para envases destinados a preparaciones acuosas de administración parenteral, polvos y polvos liofilizados, la USP exclusivamente presenta los cierres elastómeros para inyección y la JP cierres elastómeros para infusiones acuosas.

Tabla nº14: Recopilación de los requisitos para los elastómeros descritos en las tres farmacopeas estudiadas

REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA	USP	FARMACOPEA JAPONESA
Elastómero de silicona para cierres y tubos, empleando peróxidos o empleando platino (3.1.9) Cierres de goma para envases destinados a preparaciones acuosas de administración parenteral, a polvos y a polvos liofilizados. (3.2.9)	Cierres elastómeros para inyección	Cierres elastómeros para infusiones acuosas

La referencia a envases destinados a acondicionar fórmulas magistrales sólo aparece en la USP, en las otras dos farmacopeas no; en España es el Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales el que hace referencia al envase de fórmulas magistrales. Lo mismo ocurre con el capítulo <1031> Biocompatibilidad de los materiales usados en los envases de medicamentos, dispositivos médicos e implantes, el capítulo <1177> Buenas prácticas de envasado y el <1146> Prácticas de Envasado-Reenvasado de medicamentos sólidos orales en envases de dosis única <1146>, capítulos exclusivos de la USP. Este último, es muy interesante porque es el único documento de las farmacopeas estudiadas donde viene reflejado el tipo de blíster y los requisitos, en cuanto a permeabilidad, que deben cumplir los Sistemas Personalizados de Dosificación.

NORMAS ESPAÑOLAS, EUROPEAS Y AMERICANAS REFERENTES AL MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO DE MEDICAMENTOS

En las farmacopeas se describen los materiales que se utilizan en la fabricación de envases de uso farmacéutico, pero la actualización de las farmacopeas requiere un largo periodo de tiempo para su publicación, por ejemplo en el caso de la Real Farmacopea Española, la tercera edición es del año 2005 y hasta el 2011 no estuvo disponible la cuarta edición, que es la que está en vigor, por tanto, es de gran utilidad que Organismos Oficiales como la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la Food and Drugs Administration (FDA), la World Health Organization (WHO), la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), la International Organization for Standardization (ISO), la American Society for Testing and Materials (ASTM) publiquen en sus páginas web, de forma periódica, actualizaciones de los requisitos establecidos por las farmacopeas, permitiendo de una manera sencilla poder acceder a este tipo de información y adecuarnos en todo momento a la continua evolución a la que está sometido el material de acondicionamiento. Toda especificación del envase debe revisarse constantemente y mantenerse actualizada a medida que sucedan cambios y nuevos desarrollos de materiales de envase y de tecnología de envasado. Las compañías farmacéuticas y las regulaciones oficiales de las autoridades reconocen cada vez más la importancia del material de acondicionamiento de las preparaciones medicamentosas.

La legislación de Europa está compuesta por Directivas y Regulaciones (todas traducidas en los idiomas oficiales de la UE) que deben ser implementadas por cada estado miembro. Las Directivas definen el resultado que debe lograrse pero deja a cada Estado Miembro la opción de la forma y metodología para transponer a las leyes nacionales (normalmente dentro de 2-3 años después de la adopción). Las regulaciones son obligatorias en su integridad y entran en vigor automáticamente en todos los estados miembros en la fecha fijada. Las correcciones de errores a la

legislación de la UE normalmente se publican en un reglamento nuevo y separado haciendo muy difícil su seguimiento.

Se van a comentar las guías más utilizadas, publicadas por la EMA, FDA y WHO, donde se establecen requisitos generales para el registro de medicamentos, haciendo hincapié en las características del material de acondicionamiento.

Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

La Agencia Europea de Medicamentos es un organismo descentralizado de la Unión Europea, creado en 1995 y con sede en Londres, cuya principal responsabilidad es la protección y promoción de la salud pública y animal, mediante la evaluación y supervisión de los medicamentos de uso humano y veterinario. La EMA es responsable de la evaluación científica de las solicitudes europeas de autorización de comercialización de medicamentos (procedimiento centralizado). Para realizar este registro también hay que tener en cuenta las características del material de acondicionamiento empleado para albergar las preparaciones medicamentosas, por ello, la EMA publicó una guía en febrero del 2004 para plásticos empleados como material de acondicionamiento primario destinado a estar en contacto directo con el medicamento, modificada en mayo del 2005, **“Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials”**, estableciendo la información necesaria para la autorización de medicamentos acondicionados en este tipo de envases. Los ensayos a llevar a cabo dependerán en gran medida de las exigencias de la autoridad sanitaria encargada de conceder la autorización de la comercialización del medicamento. Estas exigencias, a su vez, dependerán tanto de la vía de administración como de la forma farmacéutica seleccionada y del material del envase. El principal requisito que exige la guía es que quede patente la compatibilidad envase-medicamento. Para ello se solicita la siguiente documentación:

1. Información general y especificaciones

Para establecer las especificaciones, las referencias deben ser apropiadas y adecuadas a las monografías de la Farmacopea Europea o de algún estado miembro. En plásticos no descritos en estas farmacopeas se establecen especificaciones propias teniendo en cuenta los métodos generales de farmacopea: descripción del material, identificación del material y características propias.

Para envases de plásticos destinados a formas farmacéuticas y sustancias no sólidas, las especificaciones del proveedor además deben incluir: identificación de la mayoría de los aditivos, particularmente aquellos que podrían migrar más fácilmente al contenido, identificación de colorantes y la naturaleza y cantidad de extraíbles, basada en los resultados de los estudios de extracción.

Esta información no sería necesaria para formas sólidas y no sólidas para administración oral o tópica (excepto oftálmicos) cuando el suministrador puede certificar que cumple la legislación alimentaria ya que en el caso de estas formas farmacéuticas, la posibilidad de interacción del envase con el contenido es bastante baja.

2. Estudios de extracción

Los estudios de extracción se realizan durante la cualificación de los componentes de envasado con algunos de los siguientes propósitos:

- Cumplir ensayos de plásticos USP <661> o elastómeros USP <381>.
- USP Biological Reactivity test USP<87>y <88> plásticos o elastómeros.
- Extracción cualitativa de plásticos o elastómeros.
- Extracción cuantitativa de plásticos o elastómeros.
- Evaluar si la regulación sobre aditivos alimentarios proporciona suficiente indicador de seguridad.

La situación ideal es que el solvente empleado para la extracción tenga la misma capacidad para extraer sustancias que la forma farmacéutica para obtener el mismo dato cuantitativo de extracción. Cuando sea posible se empleará la misma forma farmacéutica.

3. Estudios de interacción

Se describen las posibles pérdidas de un componente activo, incluso debido a migraciones de los componentes del envase al medicamento que pueden interactuar con el componente activo o por absorción del componente activo. Por tanto se llevarán a cabo estudios de migración y estudios de sorción.

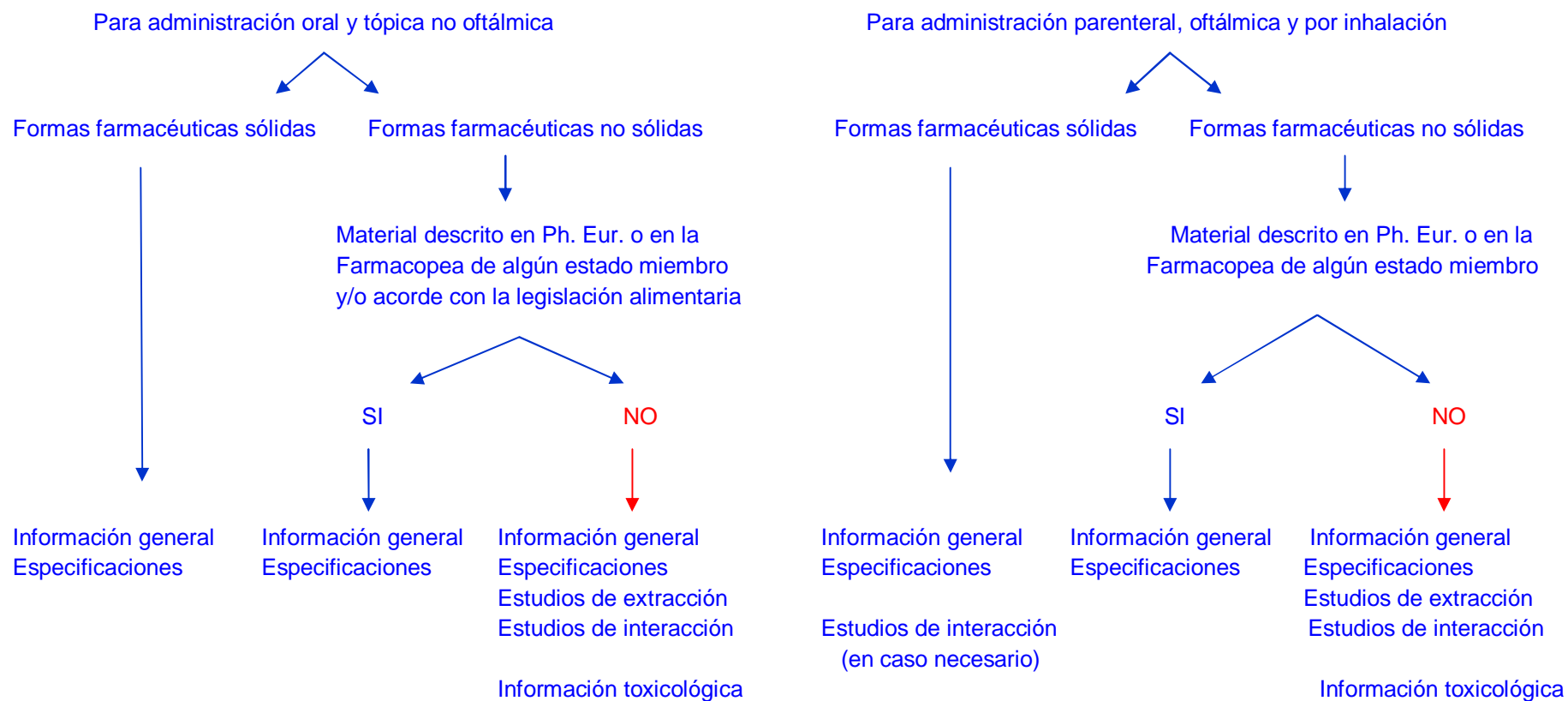
4. Información toxicológica

Si el material plástico o aditivos usados están descritos en la Farmacopea Europea o de algún estado miembro o está aprobado para uso alimentario no se requieren estudios toxicológicos. Para materiales y aditivos destinados a uso parenteral, oftálmico o inhalación, es necesario información toxicológica adicional aunque esté aprobado para uso alimentario por la peligrosidad de estas vías de administración. En plásticos no descritos en estas farmacopeas se establecen especificaciones propias teniendo en cuenta los métodos generales de farmacopea.

Aunque esta guía de la EMA no define procedimientos de ensayo específicos, y no proporciona criterios de aceptación ni propone un medio para su generación, el documento proporciona una amplia y detallada discusión sobre el tipo de evaluaciones necesarias en circunstancias muy generales.

En la Figura nº13 se expone un esquema general sobre los requisitos establecidos para los envases de plástico destinados a entrar en contacto directo con el medicamento dependiendo de la vía de administración, así se distinguen dos apartados: vía oral y tópica no oftálmica y por otra parte aparecen agrupadas la vía parenteral, oftálmica e inhalatoria.

Figura nº13: Esquema de los requisitos establecidos para los envases de plástico destinados a entrar en contacto directo con el medicamento (EMA, 2005)



Food and Drug Administration (FDA)

En mayo de 1999 la FDA publicó una guía para la industria **“Guidance for Industry. Container/Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics”**. En uno de sus apartados se expone la documentación, que debe remitir el laboratorio, sobre el material de acondicionamiento de la especialidad que se quiere registrar. El tipo y extensión de la información que se debe disponer dependerá de la forma farmacéutica y de la vía de administración. Por ejemplo, el tipo de información que debe presentarse para el envase de una forma farmacéutica inyectable o de un producto para inhalación siempre será más detallada que la de formas farmacéuticas sólidas; además se requiere una información más detallada para las formas farmacéuticas líquidas que para polvos o sólidos, ya que las preparaciones líquidas tienen más probabilidades de interactuar con los componentes del envase. Por otra parte, debido a la importancia de las interacciones en el caso de la vía inhalatoria la FDA ha publicado guías específicas para este tipo de productos:

- Metered dose inhaler (MDI) and dry powder inhaler (DPI) drug products; chemistry, manufacturing and controls documentation. Octubre 1998.
- Draft guidance for industry on nasal spray and inhalation solution, suspension, and spray drug products, chemistry, manufacturing, and controls documentation. Mayo 1999.
- Guidance for industry Inhalation drug products packaged in semipermeable container closure systems. U.S. Department of health and human services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Julio 2002.

La Tabla nº15 ilustra la correlación entre el grado de preocupación con respecto a la vía de administración con la probabilidad de que se produzca alguna interacción entre los componentes del envasado y las distintas formas farmacéuticas que puede albergar.

Tabla nº15: Ejemplos de preocupación por los envases de las formas farmacéuticas más comunes

Grado de preocupación asociado a la vía de administración	Probabilidad de interacción envase / forma farmacéutica		
	Alta	Media	Baja
Máximo	Aerosoles y soluciones para inhalación; inyección y suspensiones inyectables	Polvos estériles y polvos para inyección; polvos para inhalación	
Alto	Soluciones y suspensiones oftálmicas; parches y pomadas ; aerosoles y sprays nasales		
Bajo	Soluciones y suspensiones tópicas; aerosoles tópicos y linguales; soluciones y suspensiones orales	Polvos tópicos; polvos orales	Comprimidos y cápsulas de gelatina dura y blanda vía oral

Consideraciones generales

Se establecen una serie de criterios o consideraciones generales para valorar la idoneidad de un envase para acondicionar una preparación medicamentosa: idoneidad para el uso previsto, control de calidad de los componentes del envase, componentes asociados y componentes del material de acondicionamiento secundario.

La Tabla nº16 resume las consideraciones típicas a tener en cuenta para evaluar la idoneidad de un envase para acondicionar las preparaciones medicamentosas de uso más frecuente.

Tabla nº16: Consideraciones para valorar la idoneidad del envase dependiendo del tipo de producto que se va a acondicionar, acorde con lo establecido en la FDA “Guidance for industry on container closure systems for packaging human drugs and biologics”.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN/ FORMA FARMACÉUTICA	IDONEIDAD			
	Protección	Compatibilidad	Seguridad	Funcionalidad
Aerosoles y soluciones para inhalación y sprays nasales	L, S, M, W, G	Nivel 1s	Nivel 1s	Nivel 1d
Polvos para inhalación	L, W, M	Nivel 3c	Nivel 5s	Nivel 1d
Suspensiones inyectables	L, S, M, G	Nivel 1c	Nivel 2s	Nivel 2d
Polvos estériles y polvos para inyección	L, M, W	Nivel 2c	Nivel 2s	Nivel 2d
Soluciones y suspensiones oftálmicas	L, S, M, G	Nivel 1c	Nivel 2s	Nivel 2d
Sistemas de liberación tópica	L, S	Nivel 1c	Nivel 3s	Nivel 1d
Soluciones y suspensiones tópicas, y aerosoles tópicos y linguales	L, S, M	Nivel 1c	Nivel 3s	Nivel 2d
Polvos tópicos	L, S, W	Nivel 3c	Nivel 4s	Nivel 3d
Soluciones y suspensiones orales	L, S, M	Nivel 1c	Nivel 3s	Nivel 2d
Polvos orales	L, W	Nivel 2c	Nivel 3s	Nivel 3d
Comprimidos vía oral y capsulas de gelatina dura o blanda	L, W	Nivel 3c	Nivel 4s	Nivel 3d

Explicación de los códigos recogidos en la Tabla nº16:

Protección:

L: Protección de la luz

S: Protección de la pérdida de solvente / escapes o fugas

M: Protección de productos estériles o aquellos que tienen límites para la contaminación microbiológica

W: Protección frente al vapor de agua

G: Protección de gases reactivos

Compatibilidad: Mayor interacción en el nivel 1 que en el 2 y el 3.

Seguridad: Mayor posibilidad de reactividad biológica en el nivel 1 que en el 2, 3, 4 o 5.

Funcionalidad: Mayor importancia de la funcionalidad en el nivel 1 que en el 2 y el 3.

En la Tabla nº17 se recopila la información necesaria para el registro de cualquier medicamento, según la FDA.

Tabla nº17: Datos necesarios para el registro de cualquier medicamento según la FDA “Guidance for industry on container closure systems for packaging human drugs and biologics”.

Descripción	<p>Descripción general del sistema de envasado</p> <p>Para cada componente del envasado:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre, código del producto, fabricante, descripción física - Identificación de los materiales empleados en la fabricación del envase (nombre, fabricante, código del producto) - Descripción de algún tratamiento especial o preparación (lavado, recubrimiento, esterilización o despirogenización)
Idoneidad	<p><u>Protección:</u> (por cada componente y/o sistema de envasado)</p> <p>Exposición a la luz</p> <p>Reacción a gases (ej: oxígeno)</p> <p>Permeabilidad a la humedad</p> <p>Pérdida de solvente o fugas</p> <p>Contaminación microbiológica (esterilidad, integridad del envase, límites microbiológicos)</p> <p>Suciedad</p> <p>Otros</p> <p><u>Seguridad</u> (para cada material de construcción, si es adecuado)</p> <p>Composición química de todos los plásticos, elastómeros, adhesivos, etc</p> <p>Extractables apropiados para cada material:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estudios de evaluación toxicológica y de extracción - Ensayos adecuados de la USP - Referencia adecuada a las regulaciones que afectan a los aditivos en contacto con alimentos (21 CFR 174-186) - Otros estudios <p><u>Compatibilidad</u> (para cada material de construcción)</p> <p>Interacción componente / forma farmacéutica, los métodos de la USP se aceptan normalmente</p> <p>Pueden tratarse después de la aprobación de los estudios de estabilidad</p> <p><u>Funcionalidad:</u></p> <p>Funcionalidad y o reparto del medicamento</p>
Control de calidad	<p><u>Para cada componente del envase recibido por el solicitante:</u></p> <p>Ensayos del solicitante y criterio de aceptación</p> <p>Dimensiones y criterios de funcionalidad</p> <p>Métodos para controlar la consistencia y composición</p> <p><u>Para cada componente del envase del proveedor:</u></p> <p>Criterio de aceptación del fabricante</p> <p>Amplia descripción del proceso de fabricación</p>
Estabilidad	

Preparaciones para inhalación

Los productos para inhalación incluyen aerosoles de inhalación, soluciones, suspensiones y sprays (administrados a través de nebulizadores), polvos para inhalación y sprays nasales. Las consideraciones y requisitos para este tipo de productos son únicas ya que son preparaciones destinadas al tracto respiratorio del paciente. Esto se ve reflejado en el nivel de preocupación por las características del envase, dada la naturaleza de los componentes del envase, que pueden entrar en contacto con la forma farmacéutica o con los pacientes.

Preparaciones para inyección y para uso oftálmico

Estas formas de dosificación comparten los atributos comunes que son generalmente soluciones, emulsiones o suspensiones y estar obligadas a ser estériles. Las formas farmacéuticas inyectables representan uno de los productos con un riesgo mayor de interacción, los contaminantes presentes (como resultado del contacto con algún componente del envase o debido a que el envase no proporcione la protección adecuada) pueden incorporarse rápida y completamente a la circulación general del paciente. Aunque los factores de riesgo asociados a la vía oftálmica son generalmente más bajos que para los inyectables, se debe advertir cualquier posibilidad potencial de causar daño en los ojos.

En la Tabla nº18 se establece la información necesaria que se debe presentar para el registro de medicamentos inyectables y oftálmicos.

Tabla nº18: Datos necesarios para el registro de medicamentos inyectables y oftálmicos según la FDA "Guidance for industry on container closure systems for packaging human drugs and biologics"

Descripción	<p>Descripción general de sistema de envasado</p> <p>Para cada componente del envasado:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre, código del producto, fabricante, descripción física. - Materiales de construcción (nombre, fabricante, código del producto). - Descripción de algún tratamiento especial o preparación (ej: procedimiento para esterilización y despirogenización de los componentes del envase).
-------------	---

Continuación de la Tabla nº18

<p>Idoneidad</p>	<p><u>Protección:</u> (por cada componente y/o sistema de envasado, como sea apropiado)</p> <p>Exposición a la luz Reacción a gases (ej: oxígeno) Permeabilidad a la humedad Pérdida de solvente (formas farmacéuticas líquidas) Esterilidad (integridad del envase) Integridad de sellado o ensayos de escapes en los tubos (oftálmicos)</p> <p><u>Seguridad</u> (para cada material de construcción, si es adecuado)</p> <p>Composición química de todos los plásticos, elastómeros, adhesivos, etc. Para cierres elastómeros: USP elastomeric closures for injections testing. Para componentes de vidrio: USP Containers: Chemical Resistance-glass containers. Para componentes plásticos y recubrimientos de los tubos de metal: USP Biological Reactivity test. Si las propiedades de extracción del vehículo del medicamento se espera que difieran del agua (Ej: debido a pH altos o bajos o a excipiente solubilizante), entonces el medicamento debe usarse como medio de extracción. Si el peso total de los extractos excede significativamente de la cantidad obtenida de la extracción con agua, se debe obtener un perfil de extracción. Para componentes plásticos o elastómeros sometidos a esterilización por calor, es habitual pedir un perfil de la extracción obtenida a 121 °C/ 1 hora usando un solvente adecuado.</p> <p><u>Compatibilidad</u> (para cada material de construcción, si es adecuado)</p> <p>Para tubos de metal recubiertos: ensayo de integridad de recubrimiento. Para componentes elastómeros: evolución de los efectos de hinchamiento. Para componentes plásticos (incluido la cubierta de tubos): USP containers: physicochemical tests- plastics testing. Para oftálmicos: partículas e irritantes de ojos. Estudios de estabilidad también respaldan la compatibilidad.</p> <p><u>Funcionalidad:</u> Funcionalidad y o reparto del medicamento</p>
------------------	---

Continuación de Tabla nº18

Control de calidad	<p><u>Para cada componente del envase recibido por el solicitante:</u></p> <p>Ensayos del solicitante y criterio de aceptación</p> <p>Dimensiones y criterios de funcionalidad</p> <p>Métodos para controlar la consistencia y composición de la mayoría de los componentes plásticos y elastómeros</p> <p><u>Para cada componente del envase del proveedor:</u></p> <p>Criterio de aceptación del fabricante</p> <p>Descripción del proceso de fabricación (Ej: procedimiento / validación por esterilización y despirogenización)</p>
Estabilidad	

Preparaciones líquidas vía oral y tópica y sistemas de liberación tópica

La presencia de una fase líquida implica un potencial significativo para la transferencia de componentes del envase a la preparación medicamentosa. La mayor viscosidad de formas semisólidas y transdérmicas puede hacer que la tasa de migración de sustancias lixiviables sea menor que en el caso de las soluciones acuosas.

En la Tabla nº19 se recopila la información necesaria para el registro de medicamentos líquidos vía oral y tópica y sistemas de liberación tópica.

Tabla nº19: Datos necesarios para el registro de medicamentos líquidos vía oral y tópica y sistemas de liberación tópica según la FDA “Guidance for industry on container closure systems for packaging human drugs and biologics”.

Descripción	<p>Descripción general de sistema de envasado</p> <p>Para cada componente del envasado:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre, código del producto, fabricante, descripción física. - Materiales de construcción (nombre, fabricante, código del producto). - Descripción de algún tratamiento especial o preparación (ej: procedimiento para el lavado de los componentes).
Idoneidad	<p><u>Protección:</u> (por cada componente y/o sistema de envasado, como sea apropiado)</p> <p>Exposición a la luz</p> <p>Reacción a gases (ej: oxígeno)</p> <p>Permeabilidad a la humedad (los productos líquidos para vía oral normalmente cumplen los requisitos de la USP para envases herméticos o clase A.</p> <p>Pérdida de solvente</p> <p>Contaminación microbiológica (integridad del envase, límites microbiológicos)</p> <p>Integridad del sellado o prueba de pérdidas de los tubos (medicamentos de uso tópico) y envases unidos (medicamentos líquidos vía oral)</p> <p><u>Seguridad</u> (para cada material de construcción, si es adecuado)</p> <p>Composición química de todos los plásticos, elastómeros, adhesivos, etc</p> <p>Para la mayoría de los medicamentos líquidos vía oral: referencia apropiada a la regulación de aditivos de uso alimentario.</p> <p>Para líquidos vía oral de uso crónico que contienen alcohol o cosolventes: información para demostrar que la exposición a extractables no será superior a la esperada por el uso de envases similares cuando se usa con alimentos, o que la exposición es aceptable basado en los estudios toxicológicos.</p> <p>Para medicamentos de uso tópico (plásticos para cubrir los tubos metálicos), y plásticos para los sistemas de liberación: ensayos USP containers</p> <p>Para dispositivos de liberación tópica: referencia adecuada a las regulaciones de aditivos alimentarios</p> <p><u>Compatibilidad</u> (para cada material de construcción, si es adecuado)</p> <p>Para LDPE y componentes de vidrio, ensayos USP envases</p> <p>Para la cubierta de los tubos de metal: ensayo de integridad de la cubierta.</p> <p><u>Funcionalidad:</u></p> <p>Funcionalidad y / o reparto del medicamento</p>

Continuación de Tabla nº19

Control de calidad	<u>Para cada componente del envase recibido por el solicitante:</u> Ensayos del solicitante y criterio de aceptación Dimensiones y criterios de funcionalidad Métodos para controlar la consistencia y composición <u>Para cada componente del envase del proveedor:</u> Criterio de aceptación del fabricante Descripción del proceso de fabricación
Estabilidad	Sección III. C4

En la Tabla nº20 se muestran los datos necesarios para el registro de medicamentos sólidos vía oral y polvos para reconstitución.

Tabla nº20: Datos necesarios para el registro de medicamentos sólidos vía oral y polvos para reconstitución según la FDA “Guidance for industry on container closure systems for packaging human drugs and biologics”.

Descripción	<p>Descripción general de sistema de envasado</p> <p>Para cada componente del envasado:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre, código del producto, fabricante. - Materiales de construcción. - Descripción de algún tratamiento adicional.
Idoneidad	<p><u>Protección:</u> (para cada componente y/o sistema de envasado, como sea apropiado)</p> <p>Exposición a la luz</p> <p>Permeabilidad a la humedad</p> <p>Integridad del cierre o ensayo de pérdidas en los envases unidos.</p> <p><u>Seguridad</u> (para cada material de construcción, si es adecuado)</p> <p>Composición química de todos los plásticos, elastómeros, adhesivos, etc.</p> <p>Para comprimidos, cápsulas y polvos, referencia apropiada a la regulación sobre aditivos alimentarios, pero puede no ser apropiado para los polvos para reconstitución.</p> <p>Para filtros de rayón y algodón, datos de la monografía de la USP.</p> <p>Para materiales que no están en la USP se deben aportar datos y el criterio de aceptación.</p> <p>Para desecantes y otros materiales absorbentes: el tamaño y forma pueden diferir de la forma farmacéutica</p> <p><u>Compatibilidad</u> (para cada componente o sistema de envasado)</p> <p>Para vidrio y envases de plástico, datos de ensayos USP containers</p> <p><u>Funcionalidad:</u></p> <p>Funcionalidad y / o reparto del medicamento</p>
Control de calidad	<p><u>Para cada componente del envase recibido por el solicitante:</u></p> <p>Ensayos del solicitante y criterio de aceptación</p> <p>Dimensiones y criterios de funcionalidad</p> <p>Métodos para controlar la consistencia y composición</p> <p><u>Para cada componente del envase del proveedor:</u></p> <p>Criterio de aceptación del fabricante.</p> <p>Descripción del proceso de fabricación.</p>
Estabilidad	Sección III. C4

Otras Regulaciones Federales aplicables a envases farmacéuticos

A) 21 CFR 211- Buenas Prácticas de Manufactura para los productos farmacéuticos terminados

- 21 CFR 211.94. Requerimientos para envases farmacéuticos y cierres: Los envases no deben alterar la calidad de la preparación medicamentosa que alberga y deben proporcionar la protección adecuada frente a factores externos en almacenamiento y uso que puedan causar deterioro o contaminación del medicamento, además debe poder esterilizarse en caso que la preparación así lo precise. Por otra parte se debe disponer de una descripción de los criterios de aceptación, métodos de ensayo, procedimiento de limpieza, proceso de esterilización y eliminación de pirógenos.
- 21 CFR 211.100-211.115. Producción y controles de proceso.
- 21 CFR 211.122-211.137. Control de envasado y etiquetado.
- 21 CFR 211.132. Requisitos de la FDA para envases con evidencia de apertura.

B) 16 CFR 1700-1702- Envases especiales

La historia de los envases «a prueba de niños» empieza en los Estados Unidos en 1970, a través de una norma conocida como PPPA (por las siglas en inglés *Poison Prevention Packaging Act*) que requiere envases especiales para las sustancias peligrosas con el fin de evitar la manipulación por parte de los niños y determinó el uso de sellos o tapas «a prueba de niños» en los productos destinados a ser administrados vía oral. Muchos otros países siguieron el ejemplo estadounidense y establecieron normas similares que difieren principalmente en el tamaño y la composición de los grupos de prueba, en la duración de las pruebas y, a veces, en el procedimiento de análisis. La norma ISO 8317 (2003), equivalente a la norma DIN EN ISO 8317 (2004), es la norma internacional que especifica los requisitos y métodos de ensayo para los envases que pueden volver a cerrarse, designados como resistentes a la apertura por los niños. Se aplica a los productos farmacéuticos, así como a los productos químicos. Los criterios de aceptación se dan para el envase en las pruebas por los métodos especificados. Estos métodos no sólo proporcionan una medida de la eficacia del envase en la restricción de acceso de los niños, también abarcan la accesibilidad a los contenidos por los adultos. Esta norma se destina para la homologación y no para propósitos de control de calidad. Se realizan dos procedimientos de prueba para los envases; en una prueba con un máximo de 200 niños de 42 a 51 meses, los niños no deben ser capaces de abrir el envase, que está lleno de un componente inocuo, mientras que un grupo de personas de 50 a 70 años deben ser capaces de abrir el envase sin dificultad.

- *Pruebas con los niños de 42 a 51 meses:* Los niños tienen que tratar de abrir el envase en un plazo de cinco minutos de la manera que se pueda imaginar. Después de cinco minutos, se les muestra cómo abrir el envase de una vez y sin más comentarios. Luego, los niños intentan durante otros cinco minutos abrir el envase. El envase debe ser considerado como a prueba de niños, si no más del 15 por ciento de los niños puede llegar a abrir el envase dentro de los primeros cinco minutos.

Teniendo en cuenta todo el período de prueba de diez minutos, no más del 20 por ciento de los niños debe ser capaz de abrir el envase. Si sólo muy pocos niños consiguen abrir el envase durante las pruebas, el número de niños puede ser reducido a menos de 200.

- *Pruebas con personas mayores de entre 50 a 70 años:* Durante la prueba de la tercera edad, un grupo de 100 personas de 50 a 70 años tiene que abrir un envase en un tiempo de cinco minutos sin ninguna manifestación previa. En un segundo intento se tiene que abrir en el plazo de un minuto. El envase se considera adecuado y conveniente para la tercera edad, si al menos el 90 por ciento del grupo es capaz de abrir y volver a cerrar el envase correctamente. El grupo de pruebas de 100 personas de 50 a 70 años se compone de la siguiente manera: 25 personas de 50 a 54 años, 25 personas de 55 a 59 y 50 participantes de entre 60 y 70 años. En cada grupo, el 70 por ciento de los participantes tienen que ser mujeres.

Por otra parte, la Regla 21 CFR 211.132 de 1982 introdujo el uso de elementos que evidenciaran la apertura de los productos farmacéuticos.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

La AEMPS, llamada anteriormente AEMED, es un Organismo autónomo de España, dependiente del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, creado por la Ley 66/1997, de 30 de diciembre y cuyas competencias amplió la Ley 50/1998. Es responsable de garantizar a la sociedad, desde la perspectiva de servicio público, la calidad, seguridad, eficacia y correcta información de los medicamentos y productos sanitarios, desde su investigación hasta su utilización, en interés de la protección y promoción de la salud de las personas, de la sanidad animal y el medio ambiente. Para ello, desarrolla un amplio abanico de actividades, entre las que se encuentran: la evaluación y autorización de medicamentos de uso humano y veterinario, el seguimiento continuo de la seguridad y eficacia de los medicamentos una vez comercializados y el control de su calidad, la autorización e inspección de los laboratorios farmacéuticos, la supervisión del suministro y el abastecimiento de los medicamentos, la autorización de ensayos clínicos, la lucha contra los medicamentos y productos sanitarios ilegales y falsificados, la certificación, control y vigilancia de los productos sanitarios, el seguimiento de la seguridad de los cosméticos y los productos de higiene personal, la información de todo lo que tenga que ver con estos aspectos a los ciudadanos y profesionales sanitarios y la elaboración de la normativa que facilite el cumplimiento de sus funciones.

Circular número 2/2008 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

La Circular número 2/2008 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios establece la información sobre los excipientes en el etiquetado, prospecto y ficha técnica de los medicamentos de uso humano. Para el látex de

caucho natural establece que sea cual sea la vía de administración y la cantidad empleada, la información a incluir en el prospecto, etiquetado y ficha técnica será la siguiente:

En el prospecto: “Puede producir reacciones alérgicas graves porque contiene goma de látex en el envase”.

En el apartado “Aspecto del producto y contenido del envase”, se indicará la parte del envase primario que contiene látex.

En el etiquetado y ficha técnica: En todos los casos, el excipiente deberá declararse cuantitativamente en la sección 2 de la ficha técnica: el látex no es un excipiente habitual pero se considera necesario incluir una advertencia.

Información a incluir en el etiquetado: En el embalaje exterior deberá figurar: “El envase de este medicamento contiene goma de látex. Ver prospecto”.

Información a incluir en la ficha técnica: En la sección 4.4. se incluirá la siguiente advertencia: “Puede producir reacciones alérgicas graves porque contiene látex de caucho natural (goma de látex) en el envase (ver sección 6.5)”.

En la sección 6.5 se indicará el material del que está compuesto el envase primario incluyendo el material de cierre.

Organización Mundial de la Salud (OMS)

La Organización Mundial de la Salud fue creada en 1948 como organismo especializado de las Naciones Unidas con actividad coordinadora de la asuntos internacionales de la salud y salud pública. Una de sus principales funciones es proporcionar información objetiva y fidedigna y asesoramiento en el campo de la salud de las personas, una responsabilidad que cumple en parte a través de su amplio programa de publicaciones, a través de ellas se intenta apoyar las estrategias nacionales de salud y abordar las preocupaciones de salud pública más apremiantes de las poblaciones en todo el mundo. Para responder a las necesidades de los Estados miembros a todos los niveles de desarrollo, la OMS publica guías prácticas, manuales y material de capacitación para determinadas categorías de trabajadores de la salud a nivel internacional, las directrices aplicables y normas, opiniones y análisis de las políticas de salud.

Este organismo publicó un documento en el año 2002, (WHO, 2002) en cuyo apartado número 7 se hace referencia a la garantía de calidad de los envases farmacéuticos. A su vez, el subapartado 7.1. establece los aspectos generales del embalaje; el Comité aprobó un texto relativo al material de envasado que se dirige principalmente a las actividades de suministro de productos farmacéuticos, pero también contiene información importante y referencias para su desarrollo, la fabricación y control de calidad (Anexo 9). Se centra en la función de los envases en relación con la estabilidad de los productos farmacéuticos y el potencial de falsificación. El objetivo es garantizar que los medicamentos lleguen de forma segura a

manos de los pacientes a los que se destinan. El subapartado 7.2. está dedicado a los envases de vidrio para uso farmacéutico y cierres de caucho para recipientes de productos farmacéuticos, el Comité aprobó dos textos para su inclusión en la Farmacopea Internacional que proporcionaban información sobre los tipos y el uso de envases de vidrio y cierres de caucho para uso farmacéutico.

El Anexo 9, *“Guidelines on packaging for pharmaceutical products”*, proporciona información sobre los envases para productos farmacéuticos. Se es consciente de la posible interacción entre envases y preparados medicinales debido a la combinación de una multiplicidad de componentes del envase y de ingredientes farmacéuticos activos, excipientes y disolventes utilizados en una amplia variedad de formas farmacéuticas. Aunque los requisitos que deben cumplir los envases farmacéuticos y materiales de envase se describen en las farmacopeas y normas específicas, éstos deben considerarse sólo con carácter general; la idoneidad del envase para requisitos y condiciones específicas sólo puede determinarse a través de estudios detallados de estabilidad del envase con el producto en cuestión que vaya a albergar.

Se incorpora un glosario con la definición de varios términos, entre ellos el de envase de uso farmacéutico: artículo que contiene o está destinado a contener y proteger un medicamento y está o puede estar en contacto directo con él. El cierre es una parte del depósito. El envase y su cierre no deben interactuar físicamente o químicamente con la preparación medicamentosa que alberga, ya que podría alterar su calidad. Por otra parte se asignan varias denominaciones a los envases según sea su comportamiento frente a la humedad y la necesidad de proteger el contenido de la luz o no y se describen los distintos tipos de envases para productos farmacéuticos (blíster, vial, tubos, etc). Después se definen varios apartados:

1. Aspectos generales del envasado

En este apartado se indica como función fundamental de los envases la contención de las preparaciones medicamentosas, para ello es necesario que el envase no tenga fugas ni permita la difusión y penetración de productos, además debe ser lo suficientemente fuerte para mantener el contenido cuando se somete a una manipulación normal. La otra función destacada del envase es la protección del contenido frente a influencias externas como la luz, humedad, oxígeno, contaminación biológica y daños mecánicos. Además se debe controlar que el propio envase no interactúe con el contenido ya que se muestra la posibilidad de que se produzcan fenómenos de migración, absorción, y adsorción de sustancias. El envase también se considera como fuente de información, estableciéndose todos los datos que deben plasmarse en la etiqueta. El envasado y etiquetado puede ayudar a reforzar las instrucciones dadas por el médico o el farmacéutico, y mejorar el cumplimiento terapéutico, a este respecto, el embalaje se convierte en una ayuda de cumplimiento. El diseño de los envases farmacéuticos debe ser tal que el producto se pueda administrar fácilmente de una manera segura para el paciente. El envase también debe proteger al paciente e indicar la integridad del producto, por tanto sería aconsejable que el envase presentara un dispositivo de cierre inviolable para proteger

contra la intoxicación accidental, además, para proteger a los niños, se han desarrollado varios cierres a prueba de niños.

Otro punto a destacar en este apartado es la detección de la falsificación de medicamentos. Se está solicitando a los gobiernos y a fabricantes de productos farmacéuticos cooperación para la detección y prevención de la incidencia creciente de la exportación o el contrabando de etiquetas falsas, y preparados farmacéuticos falsificados, o de baja calidad. El diseño del envase por lo tanto, debe contribuir a impedir la manipulación o la falsificación de productos medicinales.

2. Materiales de envase y cierres

Se indica que están disponibles una gran variedad de envases farmacéuticos puesto que según la vía de administración de la preparación medicamentosa, los requisitos exigibles a los envases y a los cierres son diferentes.

Envases

Se describen los materiales de uso frecuente en la fabricación de envases.

- Vidrio: Se emplea para el acondicionamiento de numerosos preparados farmacéuticos, incluyendo los destinados a administración oral y local, como las jeringas precargadas. Algunas farmacopeas clasifican los vidrios en distintos tipos, la elección de uno u otro dependerá de las características y el uso al que va destinada la preparación medicamentosa que alberga.

- Plástico: Se emplea mayoritariamente para la fabricación de bolsas para soluciones parenterales. Se describen algunas ventajas respecto a los envases de vidrio y se indica que los ensayos se describen en la Farmacopea Europea, USP y Farmacopea Japonesa.

- Metal: Los envases metálicos sólo se emplean en preparaciones medicamentosas para administración no parenteral, como pueden ser los tubos, blíster y aerosoles. Las descripciones y las pruebas a las que son sometidos este tipo de materiales, se pueden encontrar en las normas y estándares de la ISO, los cuales se han establecido en colaboración con los fabricantes.

Cierres

En cuanto a los cierres, también dependiendo de la aplicación, en la guía se distingue entre los cierres que van a ser perforados por una aguja, destinados a administración intravenosa y que deben fabricarse con materiales elastómeros y por otra parte, los que no están destinados a ser perforados que normalmente son de plástico como polietileno o polipropileno. Además, pueden tener diferentes formas y tamaños.

Se establece que los cierres de caucho para uso farmacéutico deben cumplir con los requisitos pertinentes de las farmacopeas más importantes (Farmacopea Europea, USP, Farmacopea Japonesa), aunque también se han establecido normas

internacionales (ISO 8871) y se enfatiza que los requisitos de las farmacopeas y normas deben ser vistos como los requisitos mínimos, la idoneidad de un cierre de caucho para una aplicación dada, solamente se puede establecer por medio de estudios de estabilidad.

También se pueden emplear tapas o sobrecierres para asegurar que el cierre de caucho mantenga la integridad en condiciones normales de transporte, manipulación y almacenamiento durante la duración prevista del producto; suelen ser de aluminio y puede estar equipado con una tapa de plástico para facilitar la apertura. Otra función importante de estos sobrecierres es que proporcionan evidencia de manipulación: una vez abierta o retirada no puede cambiar de posición.

Se hace una reflexión sobre las tendencias demográficas, indicando que están causando nuevos problemas para los diseñadores de envases, así, mientras que los cierres a prueba de niños protegen a los niños del consumo de medicamentos, la apertura de embalajes de este tipo puede resultar difícil para el creciente número de personas ancianas en la población.

Además de la posible clasificación del cierre según su aplicación, se definen dos tipos de cierres especiales según su finalidad:

- El cierre a prueba de manipulaciones (*Tamper-evident closures*): La manipulación incluye tres aspectos fundamentales, a saber, alteración propiamente dicha, el robo y la falsificación de los productos farmacéuticos. Para evitar accidentes trágicos y manipulación maliciosa, los fabricantes tratan de crear envases seguros y los gobiernos siguen actualizando los reglamentos para incluir la nueva tecnología a prueba de manipulaciones. En 1975, la FDA publicó un requisito regulador para envases con precinto de seguridad que se debía utilizar para preparaciones oftálmicas, garantizando así que tales preparaciones permanecieran estériles hasta su uso. También hace referencia al término "inviolabilidad del envasado" reflejado en la USP e indica ciertas tecnologías capaces de satisfacer la definición de precinto de embalaje proporcionadas por la FDA.

- El cierre a prueba de niños: La notificación de numerosos accidentes en niños, relacionados con la intoxicación por medicamentos dio lugar a una nueva legislación que establece el uso de cierres difíciles de ser abiertos por los niños, al tiempo que permiten el acceso fácil a adultos. Así se hace referencia a la ley de prevención de envases de la FDA referenciada anteriormente. Los sistemas que se suelen emplear en este tipo de cierres son la presión ("press-turn"), el giro ("squeeze-turn") y un cierre combinación de los dos, presión y giro.

3. Aspectos de garantía de calidad de los envases

Para asegurarse de que los pacientes y los consumidores reciben medicamentos de alta calidad, el sistema de gestión de calidad debe tener en cuenta los requisitos de las autoridades nacionales y la legislación pertinente, el producto empleado, el proceso de producción y las normas internas de los fabricantes.

Se indica que para evitar la liberación de un lote defectuoso, se deben usar de Good Manufacturing Practice (GMP) y realizar el correspondiente control de calidad, además los procesos de embalaje y equipos necesitan su validación / cualificación.

Se establecen unos puntos críticos en la cadena de producción y control de calidad del envase, entre los que cabe destacar las instalaciones y el personal, la toma de muestras, los métodos de ensayo que deben ser validados, la necesidad de generar unos registros del muestreo, procedimientos de inspección y ensayos, y el que los productos terminados cumplan con la composición cualitativa y cuantitativa del producto descrito en la autorización de comercialización, los ingredientes deben ser de la pureza requerida, en su recipiente adecuado, y etiquetadas correctamente. En cuanto al procedimiento de muestreo debe describirse en un protocolo escrito y debe tener en cuenta la homogeneidad y uniformidad del material así como asegurar que la muestra sea representativa de todo el lote.

También hay un apartado destinado a la inspección y auditoria para asegurar la seguridad y calidad del envase, haciendo hincapié en que los requisitos establecidos para el envasado de alimentos son menos estrictos que los destinados al envase de medicamentos.

4. Protección del medio ambiente

La protección del medio ambiente se ha convertido en un tema cada vez más importante en los últimos años. La mayor atención se ha prestado a la eliminación y reciclaje de residuos, y se ha introducido legislación en muchos países. Los problemas ambientales surgen de los métodos utilizados para la eliminación de residuos, y dependerá del tipo de residuos de envases que se trate, se distingue entre residuos no contaminados y envases contaminados (envases en contacto con sangre o hemoderivados, productos citotóxicos). El método de eliminación puede variar, pero siempre debe estar en conformidad con la legislación nacional de forma que los envases contaminados a menudo se incineran y para los envases no contaminados proponen métodos de eliminación de los envases que se muestran en la Tabla nº21.

Tabla nº21: Métodos de eliminación de los envases no contaminados

MATERIAL	Reciclado	Vertedero	Incineración
Papel, cartón	+++	++	++
Plástico	++	+	+++
Vidrio	+++	++	NA
Elastómero	+	++	+++
Metal	+++	+	NA

+++; Muy recomendado; ++; recomendado; +; aceptable; NA: no aplicable

Se indican medidas para disminuir el riesgo ambiental de los envases, así se propone reducir el volumen y el peso de los materiales de envasado, eliminando lo que no es esencial para la protección de contenido de los productos medicinales y por otra parte recuperar y reciclar los envases en el caso que sea posible.

5. Especificaciones de calidad

Se propone la Farmacopea Internacional como referente de las especificaciones de calidad de los envases farmacéuticos. Esta farmacopea es un punto de referencia esencial para cualquier persona involucrada en la investigación, desarrollo y fabricación de medicamentos. El objetivo de la Farmacopea Internacional (Ph. Int), que se emite por la Organización Mundial de la Salud como una recomendación, es lograr una uniformidad mundial de especificaciones de calidad para determinados productos farmacéuticos, excipientes y formas farmacéuticas. Las actividades relacionadas con la Ph.Int. son un elemento esencial en el control y garantía de calidad de los productos farmacéuticos, contribuyendo a asegurar su seguridad y eficacia. El primer volumen de Ph.Int. se publicó en 1951. La información se recopila a través de un procedimiento de consulta y se basa en la experiencia internacional, dándose prioridad a los medicamentos que se utilizan ampliamente en todo el mundo y a los medicamentos que son importantes para los programas de salud de la OMS, y que no aparecen en cualquier otra farmacopea, por ejemplo, nuevos fármacos antipalúdicos.

El trabajo en la Farmacopea Internacional se lleva a cabo en colaboración con los miembros del cuadro de expertos de la Farmacopea Internacional y preparaciones farmacéuticas y con otros especialistas. El proceso consiste en la consulta de la OMS y las aportaciones de los Estados miembros y las autoridades reguladoras de medicamentos; información proporcionada por los centros colaboradores de calidad de los laboratorios nacionales de control de medicamentos en las seis regiones de la OMS, normativas de organizaciones y conferencias, incluyendo farmacopeas nacionales. Se definen los pasos a seguir en el desarrollo de nuevas monografías.

La cuarta edición de la Farmacopea Internacional (año 2011) consta de los siguientes apartados:

1. Ensayos, métodos y requisitos generales
2. Monografías para sustancias farmacéuticas
3. Monografías para comprimidos
4. Monografías para medicamentos antimaláricos
5. Listado de reactivos, soluciones de ensayo y soluciones volumétricas
6. Enmiendas de los volúmenes 1, 2,3 y 4
7. Información suplementaria: El envase debe asegurar la integridad y seguridad de la preparación medicamentosa durante el periodo de uso, evitar la contaminación, etiquetado incorrecto, manipulación indebida y administración incorrecta. Los envases deben proteger el contenido de la luz, la humedad y el oxígeno. Se deben realizar pruebas para asegurar la integridad y estabilidad a largo plazo. Los mejores envases en cuanto a inercia química son las ampollas de vidrio, pero tienen ciertas desventajas, hay riesgo de contaminación de la

preparación medicamentosa con partículas de vidrio cuando se abre el vial; las ampollas se emplean principalmente para sustancias que se deben mantener en atmósfera libre de oxígeno.

8. Índice.

Al describir las formas farmacéuticas, se incluyen los requisitos de los envases empleados en su acondicionamiento, así los comprimidos deben mantenerse en recipientes bien cerrados y protegidos de la luz, de la humedad, del aplastamiento y de golpes mecánicos, cualquier otra condición especial de almacenamiento deberá indicarse en la etiqueta, así los comprimidos sensibles a la humedad como los comprimidos efervescentes, se deben almacenar en recipientes bien cerrados y pueden requerir el uso de agentes adsorbentes, tales como gel de sílice. También se proporcionan recomendaciones adicionales especiales para embalaje, almacenamiento y transporte en las monografías individuales pertinentes. Para los comprimidos efervescentes, la etiqueta debe indicar "No tragar directamente".

En el caso de las cápsulas, se deben envasar y almacenar de forma que se protejan de la contaminación microbiana, deben mantenerse en recipientes bien cerrados, protegidos de la luz excesiva, humedad o sequedad, y no deben ser sometidas a temperaturas por encima de 30 °C.

Las preparaciones parenterales generalmente se presentan en ampollas de vidrio, botellas o frascos, botellas de plástico o bolsas y jeringas precargadas, que son de color en el caso de sustancias sensibles a la luz. Salvo que se indique lo contrario en las monografías específicas pertinentes, los envases para preparaciones parenterales deben hacerse a partir de un material que sea suficientemente transparente para permitir la inspección visual del contenido. El envase no debe afectar negativamente a la calidad de la preparación y el cierre debe impedir la entrada de microorganismos y otros contaminantes mientras que debe permitir la retirada de una parte o la totalidad del contenido sin la retirada del cierre. No deben estar fabricados con materiales que reaccionen con el contenido, ni deben permitir que las sustancias extrañas se difundan en la preparación. El elastómero que compone el cierre debe ser lo suficientemente firme para permitir el paso de una aguja con el mínimo desprendimiento de partículas. Los cierres de los recipientes de múltiples dosis deben ser lo suficientemente elásticos para permitir la punción y el posterior sellado cuando se retira la aguja y por lo tanto proteger el contenido de la contaminación aérea. El envase debe tener un dispositivo que revele claramente que no ha sido abierto anteriormente.

Los envases para las formas farmacéuticas tópicas semisólidas deberían estar fabricados de un material que no afecte adversamente la calidad de la preparación o permitir la difusión de cualquier componente a la preparación. Los cierres de estos envases deben tener un diseño que minimice la contaminación microbiana y estar equipado con un dispositivo que permita determinar si el recipiente ha sido abierto anteriormente. Deben proteger la preparación de la luz, la humedad y daño durante la manipulación y transporte. Se prefiere el uso de tubos flexibles de metal o de plástico y las preparaciones para uso nasal, ótico, vaginal o rectal deben ser suministradas en

envases adaptados para la entrega apropiada en el lugar de aplicación. Estas preparaciones se deben mantener en recipientes bien cerrados.

También se hace referencia a los requisitos establecidos para los envases de medicamentos en la Farmacopea Europea, Farmacopea Japonesa y en la USP.

Comité Internacional de Armonización (ICH)

El ICH es el Comité Internacional en Armonización de Requerimientos Técnicos de Fármacos para Uso Humano. Gracias a la creación de este comité en los años 90, se ha conseguido una convergencia en las exigencias sobre los ensayos de los principales mercados farmacéuticos (americano, europeo y japonés), permitiendo un ahorro en los costes de la comercialización internacional y un aumento en la velocidad de introducción de nuevos medicamentos en diferentes países. El ICH está constituido por expertos de las autoridades reguladoras americana, europea y japonesa, y por expertos provenientes de la industria farmacéutica. Su principal función es la armonización de los requisitos para la comercialización de medicamentos, de forma que se eviten la duplicación de ensayos similares. Para ello, se divide en cuatro grupos de actuación: calidad ("Q"), seguridad ("S"), eficacia ("E") y multidisciplinaria ("M"); cada grupo se encarga de la redacción y publicación de guías fácilmente accesibles y entendibles para llevar a cabo los ensayos necesarios para obtener la autorización de comercialización en varios territorios.

El ICH Q5C Guideline for Industry- Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products en su apartado número 6 destinado a condiciones de almacenamiento hay un apartado destinado a los envases y cierres de medicamentos poniendo de manifiesto la posibilidad de que se produzcan cambios en la calidad de los productos debido a la interacción entre el envase y la preparación que alberga, por tanto, se recomienda realizar los estudios de estabilidad en los productos líquidos, con el envase en posición invertida, u horizontal (en contacto con el cierre) y en vertical. Además, en el caso de envases multidosis se debe demostrar que a pesar de la inserción y retirada de la aguja, repetidas veces, la potencia, pureza y calidad de la preparación no se debe alterar durante el periodo de uso.

El ICH pone de manifiesto la importancia del material de acondicionamiento en la estabilidad del medicamento que alberga, ya que contempla como un caso excepcional y diferenciado del resto las condiciones en que se deben realizar los ensayos de estabilidad cuando se trata de formas farmacéuticas líquidas acondicionadas en envases semipermeables.

La directriz principal del ICH para los estudios de estabilidad se desarrolló pensando en la comercialización y, por tanto, conservación de medicamentos en la Unión Europea, Japón y Estados Unidos, que están incluidos en las zonas climáticas I y II. A la hora de proponer un período de validez se consideran como condiciones de conservación las más extremas (las de la zona climática II), y las condiciones de almacenamiento de las muestras de los estudios de estabilidad a largo plazo se

establecen de acuerdo a estas condiciones de conservación, una temperatura constante de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa ambiental constante del $60\% \pm 5\%$.

Otras normas que regulan los envases de medicamentos

- Legislación que afecta a los materiales plásticos en contacto con alimentos:

Es una legislación imprescindible a la hora de valorar la compatibilidad del envase con el medicamento que alberga, tanto la EMEA como la FDA hacen referencia a la regulación sobre aditivos alimentarios a la hora de establecer los requisitos que deben cumplir los envases farmacéuticos. También la USP nombra esta legislación al describir las características de los envases. La exposición del paciente a sustancias extraídas de los envases plásticos (Ej.: HDPE, LDPE, PP) en la forma líquida oral se espera ser comparable a la exposición del paciente a las mismas sustancias por el uso del mismo material pero usado como envase de alimentos. Basada en esta premisa, se considera la referencia a las regulaciones sobre aditivos alimentarios (21 CFR 174-186) suficiente para establecer la seguridad del material empleado en la fabricación de envases, siempre que se tengan en cuenta algunas limitaciones especificadas en las regulaciones. Esto se considera válido cuando sea un tratamiento relativamente corto, si el tratamiento es largo o crónico esta regulación asegura la seguridad solo si se espera que la exposición a extraíbles no sea mayor que en el caso de alimentos, o la duración de la exposición se basa en información toxicológica. Si la forma líquida es acuosa y no contiene cosolventes o en pequeñas cantidades otras sustancias, incluido el principio activo, con la capacidad de extraer sustancias del plástico que podrían ser extraídos por agua, es suficiente con la regulación alimentaria. Así se puede establecer de forma general que si el envase es usado para acondicionar medicamentos destinados a administrarse vía oral, el envase debe someterse a ensayos acordes con la legislación de materiales en contacto con alimentos. A su vez, se han publicado algunas normativas que regulan el uso de algunas sustancias que forman parte de la composición del material de acondicionamiento de alimentos, debido a su posible toxicidad; es el caso del cloruro de vinilo monómero y de los derivados epoxídicos. Estas normas, se pueden extrapolar al material de acondicionamiento farmacéutico.

- **Ley 26/1986, de 19 de julio, general para la defensa de los consumidores y usuarios:** En su artículo 5 punto K, establece la obligación de que las especialidades farmacéuticas se presenten envasadas y cerradas con sistemas apropiados aportando, en sus envases o prospectos, información sobre composición, indicaciones y efectos adversos, modo de empleo y caducidad, para que los profesionales sanitarios sean convenientemente informados y se garantice la seguridad, especialmente de la infancia, y se promueva la salud de los ciudadanos.

- **Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.** El Capítulo II sobre las garantías exigibles a los medicamentos de uso humano elaborados industrialmente y de las condiciones de prescripción y dispensación de los mismos, establece que los medicamentos se elaborarán y presentarán de forma que se garantice la prevención razonable de accidentes, especialmente en relación con la infancia y personas con discapacidad. Los envases llevarán, en su caso, algún dispositivo de precinto que garantice al usuario que el

medicamento mantiene la composición, calidad y cantidad del producto envasado por el laboratorio. Asimismo, los embalajes incluirán el símbolo autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a efectos de facilitar la aplicación y desarrollo del sistema de recogida de residuos de medicamentos y favorecer la protección del medio ambiente.

- **Norma UNE-EN ISO 15378: 2011. Materiales de acondicionamiento primario para medicamentos:** Esta norma publicada como norma internacional en 2006, y como norma española en el 2008, identifica los principios de las Normas de Correcta Fabricación (NCF) y especifica los requisitos para un sistema de gestión de calidad aplicable a los materiales de acondicionamiento primario de medicamentos. La implantación de los principios de NCF en la producción y control de los materiales de acondicionamiento primario dentro de las organizaciones es de gran importancia para la seguridad de un paciente que usa el medicamento, debido al contacto directo de los materiales con el producto. Es la única norma internacional y la más usada por la industria farmacéutica para auditar a sus proveedores. Es un mecanismo para reforzar y mejorar la forma en la que se comunica el proveedor del envase con el propio laboratorio.

- **Directivas para regular cómo gestionar los residuos procedentes de los envases farmacéuticos:**

Directiva 94/62/CEE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de diciembre de 1994, relativa a los envases y residuos de envases (sobre metales pesados).

Directiva 67/548/CEE del Consejo, de 27 de junio de 1967, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas en materia de clasificación, embalaje y etiquetado de las sustancias peligrosas. Sustancias perjudiciales para el medio ambiente anexo I.

- **Material de acondicionamiento de Fórmulas Magistrales**

El Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales define el material de acondicionamiento como *“cualquier material empleado en el acondicionamiento de medicamentos, a excepción de los embalajes utilizados para el transporte o envío”*.

El acondicionamiento primario empleado para envasar fórmulas magistrales y preparados oficinales, cumplirá con las especificaciones de la Real Farmacopea Española. La adquisición de los materiales de acondicionamiento primarios recibirá una atención similar a la prestada a las materias primas. Los diversos materiales de acondicionamiento han de ser registrados, verificados y almacenados en condiciones apropiadas. Se establece que las fórmulas magistrales y preparados oficinales se dispensarán en envases adecuados a su naturaleza y al uso al que estén destinados, de forma que garanticen la protección del contenido y el mantenimiento de la calidad del mismo durante el tiempo de validez establecido por el farmacéutico elaborador.

Por otra parte, el *Formulario Nacional* contiene las fórmulas magistrales tipificadas y los preparados oficinales reconocidos como medicamentos, sus categorías, indicaciones y materias primas que intervienen en su composición o preparación, así como las normas de correcta preparación y control de aquéllos. Además en las monografías de principios activos, en el apartado de consideraciones farmacotécnicas u observaciones se hace referencia a las condiciones de conservación del producto químico, por ejemplo, recipientes herméticamente cerrados, protegidos de la luz. En el caso de la monografía de la lidocaína hidrocloreto se advierte que la lidocaína se adsorbe al cloruro de polivinilo, siendo este fenómeno dependiente del pH y de la temperatura, por tanto se debe guardar en envases de vidrio perfectamente cerrados y protegidos de la luz; es la única monografía donde se especifica que el envase debe ser de vidrio, sin embargo al desarrollar las fórmulas magistrales tipificadas y los preparados oficinales con algunos de estos componentes si se advierte que el envase debe ser de vidrio: solución de acetato de aluminio, colodión con ácido salicílico y ácido láctico, hidrocloreto de metadona solución al 1%, solución oral de hidrocloreto de morfina, suspensión bucal de lidocaína compuesta, solución de lugol débil, solución de lugol fuerte, solución de nitrato de plata al 2% (envasar en recipientes exentos de alcalinidad, herméticamente cerrados, no metálicos y protegidos de la luz, por ejemplo, en envases de vidrio topacio), aceite alcanforado, aceite salicilado con alcohol, agua timolada, alcohol alcanforado, alcohol iodado, alcohol mentolado al 5%, solución acuosa de clorhexina al 0,1%, solución de permanganato de potasio al 1/10.000, solución de povidona iodada, solución rubefaciente y crema analgésica de salicilato de metilo, mentol y alcanfor (recipientes opacos teniendo en cuenta que algunos plásticos no son adecuados para el envasado de este preparado).

Por lo general, en el caso de los excipientes descritos, deben envasarse en tarro opaco o frasco topacio y se establece que se debe mantener el envase bien cerrado protegido de la humedad y a temperatura inferior a 25 o 30°C dependiendo del excipiente.

En el caso de las fórmulas magistrales y preparados oficinales se dedica un apartado de envasado y conservación en cada monografía proponiendo distintos tipos de envase: vidrio, plástico PVC, tubo de plástico, tubo de aluminio. Algunos casos a destacar serían: el gel anestésico de lidocaína se propone envasar en tubos de plástico, se debe conservar a temperatura inferior a 30°C y protegido de la luz, sin embargo en la monografía de la lidocaína clorhidrato se dice que la lidocaína se adsorbe al cloruro de polivinilo y que se debe guardar en envases de vidrio perfectamente cerrados y protegidos de la luz; en el caso de la solución de nitrato de plata al 2% se aconseja evitar los envases metálicos, proponiendo envasar en recipientes exentos de alcalinidad, herméticamente cerrados y protegidos de la luz, por ejemplo, en envases de vidrio topacio. El gel de tretinoína se envasa en tubo de aluminio, debe conservarse protegido de la humedad y a una temperatura inferior a 25°C, podría ser cualquier tipo de envase mientras esté protegido de la luz. El aceite salicilado con alcohol se envasa en frasco de cristal topacio protegido de la luz y la humedad, y a temperatura inferior a 25°C, sin embargo el aceite salicilado sin alcohol se envasa en frasco topacio, conservar protegido de la luz y la humedad, y a

temperatura inferior a 25°C, no especifica que deba ser cristal mientras que el aceite salicilado con alcohol así lo pone.

En las monografías de las plantas, apartado de consideraciones farmacotécnicas se especifica que se deben conservar en recipientes bien cerrados, y protegidos de la luz y la humedad. En el caso de las formulas tipificadas a base de plantas, en el apartado de envasado y conservación, se establece que debe ser blíster o frasco provisto de cápsula de cierre y que se debe conservar a temperatura inferior a 30°C, protegido de la luz y la humedad.

CAPÍTULO III:

**Información sobre envases
farmacéuticos obtenida de
fabricantes, proveedores y
laboratorios farmacéuticos**

INFORMACIÓN SOBRE ENVASES OBTENIDA DE FABRICANTES, PROVEEDORES Y LABORATORIOS FARMACÉUTICOS

Se mandan e-mails y se contacta por teléfono con fabricantes de envases farmacéuticos para solicitar información sobre los envases que fabrican, tipo de material empleado, condiciones de fabricación, especificaciones que cumplen, etc. El mismo procedimiento se realiza para conocer los envases que distribuyen los proveedores y los envases que usan los laboratorios para acondicionar las especialidades farmacéuticas. También se accede a sus páginas webs como fuente de información.

ENVASES DE VIDRIO

A. Envases de vidrio para formas líquidas orales o tópicas

No es muy habitual emplear los envases de vidrio para acondicionar formas líquidas orales o tópicas, aunque a veces es necesario porque la estabilidad del medicamento así lo requiere. La información referente a los envases de vidrio es más extensa en el apartado dedicado a las formas parenterales, en las que el vidrio es líder indiscutible.

FABRICANTE GBG

Todos los productos se realizan acorde con las GMP y están certificados acorde con la norma DIN EN ISO 9001, 13485 y /o 15368. Los productos cumplen con requerimientos establecidos en la Farmacopea Europea y la USP. Realiza la fabricación de envases en salas limpias asegurando la calidad de sus productos. Fabrican en Europa, América y Asia siguiendo estándares de calidad internacionales.

A partir del vidrio, por moldeo, fabrican envases para acondicionar jarabes, soluciones (frascos cuentagotas), comprimidos, cremas, envases para preparaciones destinadas a inyección, perfusión y transfusión.

Figura nº14: Envase de jarabes


















				
60,0	III	PP 28 S		4389, 6316
75,0	III	PP 28 S		6239
90,0	III	PP 28 S		6314
100,0	III	PP 28 S		4305, 6309
125,0	III	PP 28 S		4388, 6310
150,0	III	PP 28 S		4356, 6311
180,0	III	PP 28 S		4381
200,0	III	PP 28 S		4358
250,0	III	PP 28 S		4366
300,0	III	PP 28 S		4360, 6649
500,0	III	PP 28 S		8117
1 000,0	III	PP 28 S		8118



Figura nº15: Envase de cremas



Figura nº16: Envase para comprimidos



Comentario: Ofrecen una gran variedad de envases para distintas formas farmacéuticas. La calidad del vidrio empleado es diferente, si la vía de administración es oral o tópica se empleará un vidrio de menor calidad como es el de tipo III, y para el resto de preparaciones, vidrio tipo I o II. La información disponible en la página web es muy amplia y detallada.

PROVEEDOR A

Es una asociación de cooperativas farmacéuticas que dispone de su propia gama de productos sanitarios. Ofrecen productos químicos y material de acondicionamiento para la formulación magistral. Disponen de laboratorio de análisis homologado por el Ministerio de Sanidad y Consumo para el control de calidad de materias primas de uso farmacéutico y una sala blanca destinada a la manipulación de productos químico-farmacéuticos (con control ambiental del número de partículas, control de temperatura y humedad, control de presiones diferenciales e indumentaria específica).

Este proveedor indica que dispone de frascos de vidrio topacio con cuentagotas, con una capacidad de 30, 60 o 100ml. En el boletín de análisis que proporcionan, aparece reflejado el nombre del producto, la identidad (conforme), reacciones de pureza donde se hace una descripción del envase en cuanto a la altura (mm), altura total, diámetro (mm), anchura/largura total. También se plasman apartados como son los caracteres organolépticos, observaciones, fecha de análisis, responsable y por último las normas utilizadas. En este caso, las normas utilizadas para el análisis del envase, son las establecidas por el proveedor.

Comentario: No se proporciona información sobre el tipo de vidrio con el que se ha fabricado el envase, solo describe físicamente el envase disponible. Las especificaciones son las establecidas por el propio proveedor, pudiendo ser más laxas que las establecidas por las farmacopeas. Información incompleta.

PROVEEDOR F

Empresa farmacéutica dedicada a la manipulación y distribución de materias primas y otros productos auxiliares destinados a la formulación en oficinas de farmacia, hospitales e industria farmacéutica, cosmética, dietética y veterinaria. Trabaja siguiendo las GMP y cumplen con el Real Decreto 2259/1994 del 25 de noviembre por el que se regulan los almacenes farmacéuticos y la distribución al por mayor de medicamentos de uso humano y productos farmacéuticos.

Los productos cumplen con las farmacopeas y desde su origen hasta el cliente son gestionados siguiendo los estándares de calidad. Dispone de frascos de vidrio, tarros, frascos de plástico (HDPE, LDPE, PET, PP, PVC) y tubos de aluminio.

Proporcionan frascos de vidrio topacio con tapón nebulizador o tapón dosificador (Figura nº17) y frascos de vidrio transparente o topacio con tapón blanco cuentagotas precinto o tapón obturador incorporado.

Figura nº17: Frasco vidrio topacio



Comentario: Igual que el proveedor A.

PROVEEDOR CO

Es una cooperativa de distribución de medicamentos y productos sanitarios. Disponen de varios certificados Aenor: para el envasado y el análisis de productos químicos para la oficina de farmacia, la producción de agua purificada y la gestión de la producción de agua de rosas; para la logística (recogida, almacenamiento y distribución) de productos farmacéuticos, parafarmacéuticos y sanitarios con destino a almacenes de distribución y para la comercialización, instalación y mantenimiento de equipos de electromedicina y sus accesorios y repuestos.

Los envases para formulas magistrales se los proporciona el fabricante J-M con su correspondiente boletín de análisis donde se especifica que son aptos para entrar en contacto con alimentos y se indica la resistencia hidrolítica en el caso de envases de vidrio. Por otra parte se confirma que la materia prima para la elaboración del envase cumple con las especificaciones de la Real Farmacopea Española y se siguen

las Normas de Correcta Elaboración en la fabricación de los envases. Se hacen pruebas de funcionalidad a los envases que se van a usar para el envasado de las materias primas que posteriormente se distribuirán a las oficinas de farmacia.

Proporcionan frascos de vidrio topacio con tapa y frascos cuentagotas vidrio topacio.

Comentario: Proveedor muy preocupado por la calidad, como así se deduce de sus certificaciones. Se toma la Real Farmacopea Española como referencia para establecer las especificaciones de estándares de calidad. También es positivo que se indique el tipo de vidrio.

PROVEEDOR V

Suministran envases, maquinaria de laboratorio, productos químicos y bibliografía técnica a farmacias, hospitales y laboratorios. Disponen de frascos de vidrio y tarros de plástico para formulación y tubos de plástico o aluminio.

Tienen disponibles envases de vidrio topacio de distintas capacidades y con la posibilidad de distintos tapones: precinto, precinto gotero, precinto cuentagotas de vidrio, precinto de seguridad. También presentan un envase llamado cristal colodión, específico para fórmulas en las que se incorpora el colodión como excipiente, y que lleva incorporado un tapón precinto con espátula (Figura nº18).

Figura nº18: Envase de vidrio para preparaciones con colodión



Comentario: No se especifica el tipo de vidrio empleado ni las especificaciones que cumple.

PROVEEDOR RA

Es una empresa familiar creada en 1982, que comercializa envases de probada calidad y con un diseño muy cuidado. Además de trabajar líneas estándar tanto en plástico como en vidrio, han desarrollado líneas exclusivas para los clientes que lo requieren. Ofrecen diferentes acabados como satinados, barnizados o serigrafía entre

otros. En la Tabla nº22 se presentan los datos del envase de vidrio proporcionados por el proveedor así como los complementos disponibles.

Tabla nº22: Características del envase de vidrio disponible en el proveedor, así como sus complementos.

Vidrio

ml	Rosca	Dimensiones	Altura	Material	Color Estándar
10	PP 18	Ø 26	59	Vidrio	Topacio
15	PP 18	Ø 29	62	Vidrio	Topacio
30	PP 18	Ø 34	74	Vidrio	Topacio
50	PP 18	Ø 39	87	Vidrio	Topacio

Complementos disponibles

ml	Rosca	Color Estándar	Material
Cuentagotas	PP 18	Negro	PP+ Vidrio+ PVC
Tapón	PP 18	Negro	PP+PE
Goteador interno	PP 18	Natural	PE

Figura nº19: Imagen de los envases de vidrio proporcionados por el proveedor



Comentario: No se especifica la clase hidrolítica del envase de vidrio proporcionado ni las especificaciones que cumplen, sólo se describen las características físicas del envase.

PROVEEDOR VI

Empresa fundada en 1995, especializada en la producción de productos cosméticos y distribución de envases. Realizan elaboración a terceros de marca blanca. Los envases de vidrio disponibles son los siguientes:

- **Cuentagotas cristal topacio:** Envases de vidrio y base roscada de HDPE con cuentagotas de 30, 60, 100, 125 y 250ml (Figura nº20). Se proporcionan datos del peso diámetro y altura.

Figura nº20: Imagen de los envases de vidrio topacio cuentagotas proporcionados por el proveedor



- **Envase topacio cristal:** Cristal soplado, colorante topacio 2%, tapa precinto con gotero o tapa precinto de aro rojo (Figura nº21).

Figura nº21: Imagen de los envases de vidrio proporcionados por el proveedor



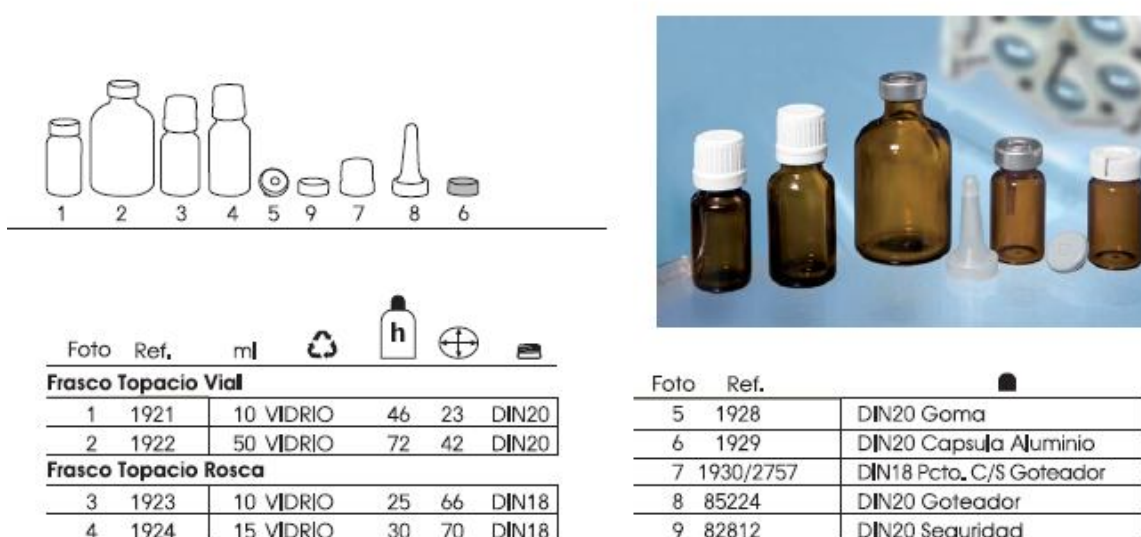
Comentario: No se define a que clase hidrolítica pertenecen los envases de vidrio ni que especificaciones cumplen.

PROVEEDOR G

Distribuidor a nivel nacional e internacional de materias primas cosméticas y farmacéuticas, envases de vidrio y plástico, productos químicos, reactivos, material de laboratorio, fabricación propia de cosméticos, fabricación propia de complementos alimenticios y fabricación a terceros de cosmética, con la máxima calidad y seguridad, siempre acorde a las normativas vigentes. Colabora con oficinas de farmacia, farmacias hospitalarias, laboratorios farmacéuticos, laboratorios cosméticos, laboratorios dietéticos e industria química, entre otros.

Cumple con el Real Decreto 2259/1994 que regula los almacenes farmacéuticos de distribución al por mayor de medicamentos de uso humano, productos sanitarios y material de acondicionamiento (envases de vidrio y plástico). Disponen de una amplia gama de envases, con capacidades y tipologías diferentes (Figura nº22), todos ellos adjuntan boletín de análisis al envío.

Figura nº22: Imagen y características de los envases de vidrio disponibles en el proveedor.



Comentario: No se especifica el tipo de vidrio, pero si se indica que cumple con las normas DIN 18 y 20. El que aparezca en el catalogo la fotografía del envase es útil a la hora de hacer el pedido.

LABORATORIO APh

Laboratorio especializado en medicamentos de prescripción con un enfoque estratégico en diferentes áreas terapéuticas: dermatología, traumatología, reumatología, sistema nervioso central, cardiología, enfermedades autoinmunes. Cuenta con plantas de fabricación en España, Marruecos, Brasil, Argentina, Guatemala y Costa Rica.

Este laboratorio emplea envases de vidrio farmacéutico tipo III de color topacio, con tapón de rosca de polipropileno provisto de un vástago de polietileno con cerdas de pincel de nylon como material de acondicionamiento para soluciones de uso cutáneo para infecciones ungueales. Para otra de sus especialidades farmacéuticas, destinada a pulverizaciones nasales, el envase consiste en un frasco de vidrio (vidrio tipo I) transparente e incoloro y un dispositivo pulverizador con un mecanismo contador de la dosis automático e integrado y un tope mecánico incorporado.

Comentario: Se define en todo momento el tipo de vidrio empleado para acondicionar sus especialidades farmacéuticas. Los ensayos y controles de calidad se

describen más detalladamente en los envases de vidrio para uso parenteral usados por este laboratorio.

LABORATORIO P

Es una empresa farmacéutica estadounidense fundada en 1849. Fabrican medicamentos para prevenir, tratar y curar enfermedades a través de una amplia gama de áreas terapéuticas. Usan como material de acondicionamiento de sus especialidades: frascos (de vidrio tipo III o polipropileno), ampollas y viales (vidrio tipo I) y tapas (cápsulas de aluminio con junta de PVC, polietileno), blíster y sobres.

Comentario: No se realiza la descripción física del frasco.

LABORATORIO PG

Laboratorio farmacéutico dedicado fundamentalmente a la fabricación y a la comercialización de medicamentos de uso humano, especialmente en el segmento OTC, es decir, de aquellos medicamentos susceptibles de ser publicitados y adquiridos libremente por el público en la farmacia sin necesidad de receta médica. Ofrecen la posibilidad de fabricar diferentes formas farmacéuticas: sólidos orales (comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y polvos/granulados en botes y en sobres), líquidos orales (soluciones y jarabes en envases hasta 250ml), y líquidos tópicos (soluciones y emulsiones en envases pequeños, en roll-on, y en spray).

Disponen de diversos equipos de acondicionamiento: 2 líneas blíster-estuchado-enfajado para aluminio/aluminio, aluminio/PVC, aluminio/PVDC; 1 línea dosificadora de polvos en botes; 1 línea dosificadora de polvos en sobres; 1 línea de envasado de líquidos tópicos y orales hasta 250ml; 1 línea de envasado de líquidos en roll-on; estuchadora grandes formatos (botes, frascos, sobres).

El laboratorio está equipado con numerosos equipos y medios para el control de la calidad de las materias primas y materiales que intervienen en las fabricaciones de medicamentos/cosméticos propios y en las realizadas bajo contrato para terceros, así como para garantizar la calidad en las distintas fases del proceso de producción y del producto terminado. En lo referente a los análisis de medicamentos, proporcionan los siguientes servicios:

- Análisis de materias primas según Ph.Eur (Físico-químico y microbiológico)
- Control de plantas medicinales: identificación por capa fina, determinación de cenizas, metales y humedad (Físico-químico y microbiológico)
- Análisis de material de acondicionamiento (Físico-químico)
- Análisis de producto terminado (Físico-químico y microbiológico)
- Estudios de estabilidad (ICH)
- Validaciones de limpieza
- Validaciones de métodos analíticos

- **Controles realizados a los frascos**

Inspección por atributos:

1. Defectos críticos. NCA 0,065%

CONFORME: unid. // NO CONFORME: unid.

Plano de boca no acabado

Partículas en el interior del envase, polvo o infundidos

Rebabas o exceso que imposibiliten el capsulado del tapón

Perdidas de dimensiones del envases. Envase fuera de tolerancia

Falta de estanqueidad del envase

Pérdida de estabilidad del envase

Color diferente al patrón

2. Defectos mayores. NCA 1,5%

CONFORME: unid. // NO CONFORME: unid.

Burbujas o marcas superiores a 2mm²

Hilos en el cuerpo

Zona cristalina de apariencia opaca en paredes del envase 2mm²

Piel de naranja en las paredes del envase

3. Defectos menores. NCA 6,5%

CONFORME: unid. // NO CONFORME: unid.

Burbujas o marcas inferiores a 2 mm

Pequeños hilos

Inspección por variables: Peso, altura, diámetro del frasco, altura de la rosca, diámetro externo de la boca, volumen, diámetro de rosca, color.

- **Controles realizados al vidrio incoloro**

Tabla nº23: Controles realizados a los envases de vidrio incoloro y resultados obtenidos

CONTROLES	RESULTADOS	UNIDADES	MÉTODO
Peso específico	1.360	g/cm ³	
Resistencia a tracción longitudinal	49	N/mm ²	UNE-EN527.3
Resistencia a tracción transversal	48	N/mm ²	UNE-EN527.3
Resistencia choque baja temperatura	No rompe	-	UNE-53069
Test de termoconformado	OK	-	IT804.17
Temperatura Vicat	71.5	°C	UNE 53118 (5Kg)
Estabilidad dimensional	- 4,40	%	*
Espesor nominal	0,300	mm	
Ancho nominal	225	mm	

* Ensayo efectuado en estufa de circulación de aire a una temperatura de 150°C y duración de un minuto por cada 0,10 mm de espesor.

- **Frasco vidrio 30ml**

Inspección por atributos:

1. Defectos críticos. NCA 0,25%

CONFORME: unid. // NO CONFORME: unid.

Aguja interior

Boca rota o muy mal formada

Vidrio pegado en el interior con posibilidad de desprenderse

Fisuras que afectan a todo el espesor del vidrio

2. Defectos mayores. NCA 1,5%

CONFORME: unid. // NO CONFORME: unid.

Diámetro interior o exterior de la boca fuera de límites de especificaciones

Medida del cuello fuera de límites

Boca decalada fuera de límites
 Gran deformación del envase
 Vidrio pegado y cortante
 Falta de espesor alterando la solidez
 Cuello inclinado
 Cuello deformado
 Rebabas por encima o por un lado de la boca
 Capacidad fuera de límites
 Boca rajada
 Petadura debajo de la boca o en la parte inferior del cuello
 Excesiva depresión en la superficie de la base
 Contaminación de algún material extraño u olor interior

3. Defectos menores. NCA 6,5%

CONFORME: unid. // NO CONFORME: unid.

Dimensiones de cuerpo o del cuello ligeramente por encima o por debajo de los límites sin que interfiera en las operaciones de fábrica
 Vidrio pegado
 Marca de tijeras
 Fondo caído
 Lados ligeramente desiguales

Inspección por variables: Peso, altura, diámetro del frasco, diámetro exterior de la boca, volumen.

En la Tabla nº24 se indican las especificaciones del vidrio para envases farmacéuticos definidas por el laboratorio.

Tabla nº24: Especificaciones del vidrio para envases farmacéuticos definidas por el laboratorio

TEST	LÍMITES	RESULTADOS
Transmisión de la luz	Max. 10%	Cumple los requisitos para el vidrio tipo III conforme a EP 3.2.1. y USP <661>
Resistencia hidrolítica en superficie	6,1 ml HCl 0,01 M / 100ml (ISO 4802-1)	Cumple los requisitos para el vidrio tipo III conforme a EP 3.2.1.
Resistencia hidrolítica en masa	-----	-----

Comentario: Este laboratorio describe muy exhaustivamente los controles realizados a los envases de vidrio, se trata de vidrio tipo III destinados a albergar formas farmacéuticas que no son para uso parenteral.

B. Envases de vidrio para preparaciones parenterales

FABRICANTE AP

Todas las instalaciones funcionan de acuerdo con las normas de calidad que se rige por la norma ISO 9001, ISO 14001. Esta empresa ofrece soluciones totales de envasado transformando vidrio, plástico, aluminio, papel y cartón:

- Fabrican tubos de vidrio, suministran una amplia gama de viales y ampollas para la industria farmacéutica y cosmética. Los procesos de control garantizan la máxima viabilidad de productos de alta calidad.
- Es uno de los principales fabricantes de envases de plástico rígido para la industria farmacéutica, usan resinas termoplásticas.
- Realizan envases tipo blíster adecuados para satisfacer los requerimientos del sector para la óptima protección de todas las formas farmacéuticas.
- Disponen de envases de cartón de distintos diseños que fomentan las características de autenticidad; distintos cortes y plegados para mejorar la funcionalidad.
- Además sirven al mercado de dispositivos médicos.

Las ampollas, viales y jeringas se fabrican con vidrio de tipo I y tipo III y cumplen Farmacopea Europea, USP y Farmacopea Japonesa. Las ampollas pueden ser transparentes, impermeables a gases y resistentes a cualquier interacción entre el envase y el contenido. El control de calidad abarca todos los procesos.

El vidrio empleado puede ser esterilizado por irradiación con rayos gamma mediante la introducción de óxido de cerio en su composición, esta particularidad de vidrio evita la decoloración durante esta operación.

Comentario: Buenos estándares de calidad al indicar que los envases que fabrican cumplen con las especificaciones de las principales farmacopeas.

FABRICANTE JM

Empresa dedicada a la fabricación y distribución de productos para-farmacéuticos, y envases de vidrio y plástico destinados a la industria farmacéutica, cosmética y perfumería. Extensa gama de envases de fabricación propia, con modelos estándar para cubrir las necesidades del mercado. Productos suministrados en packs y con garantía de calidad.

Fabrica frascos de cristal vial transparente o topacio, frascos de cristal cuentagotas, frascos de cristal rosca, frascos de cristal con espátula y pincel.

Emplean en la fabricación de sus envases, vidrio de silicato de sodio tipo III, con un bajo contenido alcalino, con resistencia hidrolítica media y que cumple las especificaciones indicadas por la Farmacopea Europea y USP. Indicado para el acondicionamiento de inyectables no acuosos y en polvo, puede ser utilizado también para medicamentos de uso no parenteral. Se esterilizan, de forma habitual, con calor seco antes de su llenado. El pigmento topacio responde a los límites de transmisión de la luz establecidos por las farmacopeas anteriormente citadas, por lo que son adecuados para el envasado de medicamentos que puedan verse afectados por la luz.

- Composición química del vidrio utilizado en la fabricación de envases (%):

Tabla nº25: Composición química de los envases color topacio

SiO ₂	Al ₂ O ₃	CaO+MgO	B ₂ O ₃	Na ₂ O+K ₂ O	Fe ₂ O ₃	S
69-73	2-3	9-12	0-1.0	13-15	0.20-0.30	<0.10

Tabla nº26: Composición química de los envases incoloros

SiO ₂	Al ₂ O ₃	CaO+MgO	B ₂ O ₃	Na ₂ O+K ₂ O	Fe ₂ O ₃	S
69-73	2-3	9-12	0-1.0	13-15	0.020-0.030	<0.10

También fabrican frascos de vidrio tipo I y frascos de cristal vial transparente y topacio.

- Frasco de cristal vial transparente

Ficha técnica- Propiedades físicas y químicas

Frasco: El vidrio borosilicato FIOLEX claro cumple las exigencias de la Ph. Eur. y USP, para vidrio tipo I. También cumple los límites establecidos por todas las farmacopeas conocidas en referencia al contenido en cloruro arsénico. El contenido en plomo, cadmio, mercurio y cromo hexavalente es considerablemente inferior a 100 ppm, estando por debajo de los valores límite de las normativas de los EEUU y las europeas.

Tabla nº27: Composición del frasco de cristal vial transparente

% Peso	SiO ₂	TiO ₂	B ₂ O ₃	Al ₂ O ₃	Fe ₂ O ₃	Na ₂ O	K ₂ O	BaO	CaO
	75	-	10,5	5	-	7	-	<<1	1,5

Clase hidrolítica (ISO 719): 1. Clase de acidez (DIN 12 116): 1. Clase de alcalí (ISO 695): 2.

Tapón: Su composición es bromobutilo + silicato. Cumple con los parámetros de los test recomendados por la USP para cierres de goma: espectro UV, espectro IR, contenido de zinc, toxicidad.

Cápsulas: Aluminio

En la ficha técnica aparece la siguiente leyenda: “Los envases han sido fabricados atendiendo las exigencias establecidas por la Real Farmacopea Española y con objeto de minimizar los efectos sobre partículas, impurezas y/o defectos estéticos, para ser listos para su uso”.

Tabla nº28: Características del frasco de cristal vidrio transparente

ref	material	color		ml	oz	h	d		A	g aprox.
0131000580	Vidrio-I	Transperente	Aluminio dorado y Butilo	5	0,16	39	20	20	20 x 62	9
0131001080	Vidrio-I	Transperente	Aluminio dorado y Butilo	10	0,33	50	23	20	28 x 72	12
0131001580	Vidrio-I	Transperente	Aluminio dorado y Butilo	15	0,5	50	26,5	20	28 x 83	13,7
0131003080	Vidrio-I	Transperente	Aluminio dorado y Butilo	30	1	57	32,6	20	31 x 102	19,5
0131005080	Vidrio-I	Transperente	Aluminio dorado y Butilo	50	1,69	92	34,6	20	58 x 107	30
0131000581	Vidrio-I	Transperente	Aluminio plateado y Butilo	5	0,16	39	20	20	20 x 62	9
0131001081	Vidrio-I	Transperente	Aluminio plateado y Butilo	10	0,33	50	23	20	28 x 72	12
0131001581	Vidrio-I	Transperente	Aluminio plateado y Butilo	15	0,5	50	26,5	20	28 x 83	13,7
0131003081	Vidrio-I	Transperente	Aluminio plateado y Butilo	30	1	57	32,6	20	31 x 102	19,5
0131005081	Vidrio-I	Transperente	Aluminio plateado y Butilo	50	1,69	92	34,6	20	58 x 107	30
0131100580	Vidrio-I	Topacio	Aluminio dorado y Butilo	5	0,16	39	20	20	20 x 62	9
0131101080	Vidrio-I	Topacio	Aluminio dorado y Butilo	10	0,33	50	23	20	28 x 72	12
0131101580	Vidrio-I	Topacio	Aluminio dorado y Butilo	15	0,5	50	26,5	20	28 x 83	13,7
0131100581	Vidrio-I	Topacio	Aluminio plateado y Butilo	5	0,16	39	20	20	20 x 62	9
0131101081	Vidrio-I	Topacio	Aluminio plateado y Butilo	10	0,33	50	23	20	28 x 72	12
0131101581	Vidrio-I	Topacio	Aluminio plateado y Butilo	15	0,5	50	26,5	20	28 x 83	13,7

- Frasco de cristal vial topacio

Ficha técnica- Propiedades físicas y químicas

Frasco: Cumple los mismos requisitos que el frasco anterior. El pigmento topacio responde a los límites de transmisión de la luz establecidos por las farmacopeas anteriormente citadas, por lo que son adecuados para el envasado de preparaciones medicamentosas que pueden verse alteradas por la acción de la luz.

Tabla nº 29: Composición del frasco de cristal vial topacio

% Peso	SiO ₂	TiO ₂	B ₂ O ₃	Al ₂ O ₃	Fe ₂ O ₃	Na ₂ O	K ₂ O	BaO	CaO
	70	5	7	6	1	7	1	2	<1

Clase hidrolítica (ISO 719): 1. Clase de acidez (DIN 12 116): 2. Clase de alcalí (ISO 695): 2.

El tapón y la cápsula también son como en el frasco anterior y en ficha técnica aparece la misma leyenda.

Tabla nº 30: Características del frasco de cristal vidrio topacio

ref	material	color		ml	oz	h	d		A	g aprox.	
0131000580	Vidrio-I	Transperente	Aluminio dorado y Butilo	5	0,16	39	20	20	20 x 62	9	100
0131001080	Vidrio-I	Transperente	Aluminio dorado y Butilo	10	0,33	50	23	20	28 x 72	12	100
0131001580	Vidrio-I	Transperente	Aluminio dorado y Butilo	15	0,5	50	26,5	20	28 x 83	13,7	50
0131003080	Vidrio-I	Transperente	Aluminio dorado y Butilo	30	1	57	32,6	20	31 x 102	19,5	20
0131005080	Vidrio-I	Transperente	Aluminio dorado y Butilo	50	1,69	92	34,6	20	58 x 107	30	20
0131000581	Vidrio-I	Transperente	Aluminio plateado y Butilo	5	0,16	39	20	20	20 x 62	9	100
0131001081	Vidrio-I	Transperente	Aluminio plateado y Butilo	10	0,33	50	23	20	28 x 72	12	100
0131001581	Vidrio-I	Transperente	Aluminio plateado y Butilo	15	0,5	50	26,5	20	28 x 83	13,7	50
0131003081	Vidrio-I	Transperente	Aluminio plateado y Butilo	30	1	57	32,6	20	31 x 102	19,5	20
0131005081	Vidrio-I	Transperente	Aluminio plateado y Butilo	50	1,69	92	34,6	20	58 x 107	30	20
0131100580	Vidrio-I	Topacio	Aluminio dorado y Butilo	5	0,16	39	20	20	20 x 62	9	100
0131101080	Vidrio-I	Topacio	Aluminio dorado y Butilo	10	0,33	50	23	20	28 x 72	12	100
0131101580	Vidrio-I	Topacio	Aluminio dorado y Butilo	15	0,5	50	26,5	20	28 x 83	13,7	50
0131100581	Vidrio-I	Topacio	Aluminio plateado y Butilo	5	0,16	39	20	20	20 x 62	9	100
0131101081	Vidrio-I	Topacio	Aluminio plateado y Butilo	10	0,33	50	23	20	28 x 72	12	100
0131101581	Vidrio-I	Topacio	Aluminio plateado y Butilo	15	0,5	50	26,5	20	28 x 83	13,7	50

- Frasco cristal cuentagotas / precinto transparente

Ficha técnica- Propiedades físicas y químicas

Frasco: Vidrio de silicato de sodio tipo III, con un bajo contenido alcalino, con resistencia hidrolítica media y que cumple las especificaciones indicadas por la Farmacopea Europea y USP. Indicado en el envasado de inyectables no acuosos y en polvo, puede ser utilizado también para medicamentos de uso no parenteral. Se esterilizan, por lo general, con calor seco antes de su llenado.

Tabla nº31: Composición química (%) del frasco de cristal cuentagotas/ precinto transparente

SiO ₂	Al ₂ O ₃	CaO+MgO	B ₂ O ₃	Na ₂ O+K ₂ O	Fe ₂ O ₃	S
69-73	2-3	9-12	0-1,0	13-15	0,020-0,030	<0,10

Cumple los límites establecidos por la Real Farmacopea Española en referencia al contenido de arsénico.

- Goma cuentagotas: Crepé natural transparente

Propiedades físicas

Dureza: 40 grados

Peso específico: 1,30 g/cm³

Pegajosidad autoclave: nula

Propiedades químicas

Análisis del extracto con H₂O en autoclave durante 30 minutos a 120°C, según Norma DIN 58367.

- **Varilla cristal cuentagotas:** Vidrio sodocálcico con un gran porcentaje en óxidos alcalinos y alcalinotérreos.

Propiedades físicas

Coeficiente de dilatación lineal a 20/300. 106 (K'): 9,1

Temperatura de transformación T_g (°C): 525

Temperatura del vidrio en °C en las viscosidades

Densidad (g/cm³): 2,50

Propiedades químicas

Clase de resistencia hidrolítica (ISO 719): 3

Clase de ácidos (DIN 12116): 1

Clase de lejías (ISO 695): 2

En la ficha técnica aparece la siguiente leyenda “Los envases han sido fabricados atendiendo las exigencias establecidas por la Real Farmacopea Española y con objeto de minimizar los efectos sobre partículas, impurezas y/o defectos estéticos, para ser listos para su uso”.

- **Frasco cristal clic transparente**

Frasco: Cumple con los mismos requisitos establecidos para el frasco cristal vial transparente y topacio descritos anteriormente.

Tabla nº32: Composición química (%) del frasco de cristal clic transparente

%Peso	SiO ₂	TiO ₂	B ₂ O ₃	Al ₂ O ₃	Fe ₂ O ₃	Na ₂ O	K ₂ O	BaO	CaO
	75	-	10,5	5	-	7	-	<<1	1,5

Clase hidrolítica (ISO 719): 1. Clase de acidez (DIN 12 116): 2. Clase de alcalí (ISO 695): 2.

Tapón: LDPE

En la ficha técnica aparece la siguiente leyenda: “Los envases han sido fabricados atendiendo las exigencias establecidas por la Real Farmacopea Española y con objeto de minimizar los efectos sobre partículas, impurezas y/o defectos estéticos, para ser listos para su uso”.

Comentario: Es fácil acceder a la información sobre sus envases en la página web, ya que ponen a disposición de cualquier persona las especificaciones y fichas técnicas de todos los envases disponibles, junto con la fotografía correspondiente. Fabrican envases de vidrio de diferente clase hidrolítica, clase I y clase III para poder adecuarse mejor a las necesidades de la preparación medicamentosa que se quiera acondicionar, además de cierres o tapas que facilitan la aplicación, como son el cuentagotas o el pincel. Dan la opción de disponer de envases con pigmento topacio para el envasado de preparaciones medicamentosas que puedan verse afectadas por la luz. Se describe la composición de los envases de vidrio. Además en todas las fichas técnicas se especifica que los envases cumplen Real farmacopea Española.

FABRICANTE NV

Productor europeo de ampollas de vidrio borosilicato para la industria farmacéutica y cosmética. El tubo de vidrio utilizado es exclusivamente de primera clase hidrolítica, según las normas establecidas por la Farmacopea Europea y por las más importantes Farmacopeas Internacionales. El sistema de gestión de calidad se ajusta a la norma UNE EN ISO 9001:2008 para la fabricación de ampollas de vidrio para uso farmacéutico y cosmético. Los controles de proceso verifican los aspectos dimensionales, de funcionalidad, la carga de pre-factura y las tensiones del vidrio. Se recogen todos los datos de la producción, los de los rendimientos productivos y las revisiones de la calidad para optimizar los rendimientos productivos y así mejorar. Organizan planes anuales de manutención, de auto-inspección y de formación de los operadores así como una constante actualización y modernización de las maquinarias. Tienen máquinas de producción equipadas de cámara fotográfica y software para detectar posibles errores.

Las ampollas pueden ser transparentes o ámbar, de formas y tamaños diferentes y pueden ser impresas en más de diez colores. Se pueden tratar externamente con silicona y también pueden tratarse internamente (silicio, sulfuro); además pueden llevar texto impreso y disponer de varios sistemas de rotura (Figura nº 23).

Figura nº23: Imágenes de las ampollas de vidrio transparente y topacio proporcionadas por el fabricante

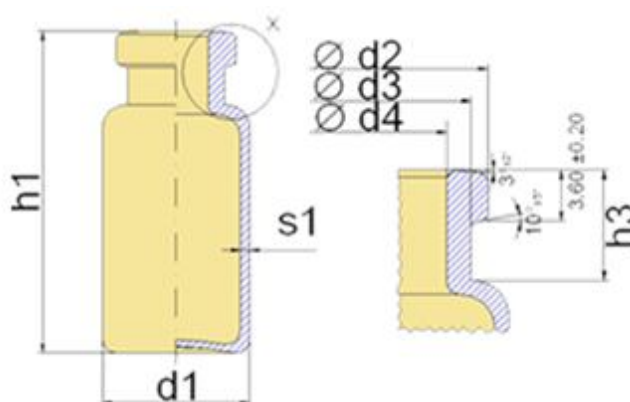


Comentario: En este caso la calidad del vidrio utilizado es de la máxima calidad posible, realizan productos exclusivamente de clase hidrolítica I. No hemos tenido acceso a la ficha técnica, por tanto antes de aceptar este proveedor sería necesario comprobar la calidad de los productos que fabrica.

FABRICANTE T

Empresa española dedicada a la producción de viales y cartuchos dentales destinados a la industria farmacéutica. La información ha sido obtenida a través de la página web del fabricante, en ella especifican que realizan la producción de envases a través de la transformación de tubo de vidrio e indican que realizan los siguientes controles: control de resistencia hidrolítica, test de carga vertical y control de tensiones residuales de los viales mediante polarímetro. Cumplen la ISO 8362-1:2003, la cual especifica la forma, las dimensiones y las capacidades de los frascos de vidrio para las preparaciones inyectables (Figura nº24). También especifica el material que se debe emplear y los requisitos para el uso de esos envases. Esta empresa también cumple la norma ISO 9002, cuenta con embalaje en zona limpia presurizada y monitorizada. Cumple los requerimientos de Farmacopea Europea, se realiza verificación de la calidad del producto durante todo el proceso, controles dimensionales y de aspecto basados en la norma MIL-STD-105E, cámaras de control dimensional en línea, cámaras para la detección de defectos cosméticos (calidad Japón), trazabilidad completa del producto, documentación permanente de resultados de la producción así como la posibilidad de elaboración de muestra representativa.

Figura nº24: Capacidades y medidas normalizadas de vial DIN



TIPO	d1	d2	d3	d4	h1	s1	h3	Capacidad
2R	16,00	13,00	10,50	7,00	35,00	1,00	8,00	4,00
4R	16,00	13,00	10,50	7,00	45,00	1,00	8,00	6,00
6R	22,00	20,00	16,00	12,60	40,00	1,00	8,50	10,00
8R	22,00	20,00	16,00	12,60	45,00	1,00	8,50	11,50
10R	24,00	20,00	16,50	12,60	45,00	1,00	9,00	13,50
15R	24,00	20,00	16,50	12,60	60,00	1,00	9,00	19,00
20R	30,00	20,00	17,50	12,60	55,00	1,20	10,00	25,00
25R	30,00	20,00	17,50	12,60	65,00	1,20	10,00	30,50
30R	30,00	20,00	17,50	12,60	75,00	1,20	10,00	36,00

* Dimensiones en mm

* Capacidad en ml

DIN/ISO 8362

Pueden suministrar cualquier tapón de plástico, bomba atomizadora, tapón de bromobutilo y cápsula de aluminio de los envases que fabrican, adaptado específicamente a la necesidad del cliente con la seguridad de obtener un cierre hermético. Disponen de tapones con cierre cónico, espátulas, bombas atomizadoras,

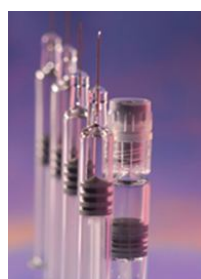
tapón con cuentagotas, discos de presión (butilo, silicona, teflón), bombas de spray y cápsulas de aluminio. Disponen de los envases farmacéuticos a rosca o perfusión desde 5ml hasta 1 litro tanto en vidrio transparente como ámbar, así como una amplia gama de tapones goteros y dosificadores estandarizados en boca D18 o P28 en ambos casos con o sin precinto de seguridad, diferentes colores, diferentes materiales, a prueba de niños, etc.

Comentario: Proporcionan una gran variedad de envases de vidrio así como diversas opciones de cierre; el vidrio empleado es de clase hidrolítica I. Usan estándares de calidad como las normas ISO y DIN.

FABRICANTE BDM

Desarrolla, fabrica y vende dispositivos médicos, instrumentos de laboratorio, reactivos y productos de diagnóstico. Sirve a instituciones sanitarias, laboratorios clínicos y la industria farmacéutica. Líder mundial de alta calidad en la fabricación de sistemas de suministro de medicamentos por vía parenteral, entre ellos las jeringas precargadas (Figura nº25).

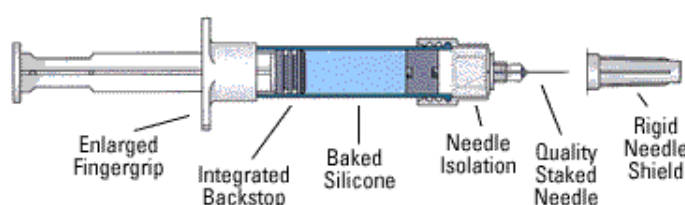
Figura nº25: Imagen de jeringas precargadas de vidrio proporcionadas por el fabricante



En su página web este fabricante enumera las ventajas del uso de estas jeringas: reducción de residuos, mayor cumplimiento por parte del paciente, facilidad de uso y comodidad para los profesionales de la salud y los usuarios finales; es más rápido de usar en situaciones de emergencia y se reduce el riesgo de los errores de identificación y errores en la dosis, además es más fácil evitar la contaminación de la preparación medicamentosa. Dispone de diferentes tipos de jeringas precargadas:

BD Readyfill™

Figura nº26: Imagen de una jeringa tipo BD Readyfill™



Comentario: Amplia información sobre los productos disponibles, además cumplen la USP y la Farmacopea Japonesa.

FABRICANTE V

Fabrica jeringas y cartuchos de diferentes tipos y tamaños, certificados por la FDA, EMA y otras regulaciones internacionales. Los envases y las operaciones de llenado cumplen con las directrices GMP y las normas de EE.UU., Europa y Japón. En el año 1990 introducen en el mercado la jeringa precargada dual-chamber, una solución para la administración de los medicamentos inestables que necesitan ser conservados durante un largo periodo de tiempo.

- Dual-chamber system

Ofrece un sistema de doble cámara para líquidos y medicamentos liofilizados que requieren mezclarse inmediatamente antes de la aplicación (Figura nº27 y Figura nº28). El diseño de doble cámara permite diferentes ingredientes y disolventes, para ser precargada y almacenar por separado, a continuación, se mezcla fácilmente y se administra según sea necesario.

Figura nº27: Imagen de la jeringuilla Dual- Chamber proporcionada por el fabricante



Figura nº28: Imagen del cartucho Dual- Chamber proporcionado por el fabricante



Comentario: Buenas garantías de calidad al tomarse como referencia las especificaciones propuestas por la FDA y la EMA. En su página web se presentan las características de los envases que fabrican y son de fácil acceso.

FABRICANTE GBG

A partir del tubo de vidrio elaboran jeringas precargadas, cartuchos, viales y ampollas. Producen tubo de vidrio borosilicatado de la máxima calidad hidrolítica tanto incoloros como ámbar. En la Tabla nº33 se indica la composición.

Tabla nº33: Composición química del tubo de vidrio, principales componentes expresados en % en peso

	Gx-S1 Flint	Gx-S1 Ámbar	Gx-S1 Cerium	Gx-33
SiO ₂	73	70	73	80
B ₂ O ₃	12	10	11	13
Al ₂ O ₃	7	6	6	3
Na ₂ O + K ₂ O	9	8	9	4
CaO + MgO	1	1	1	< 0,1
BaO	-	2	-	-
Fe ₂ O ₃	-	1	-	-
TiO ₂	-	3	-	-
CeO ₂	-	-	1	-

En la Tabla nº34 se exponen las propiedades físicas de los distintos vidrios que emplea este fabricante en la elaboración de sus envases y en la Tabla nº35 sus propiedades hidrolíticas.

Tabla nº34: Propiedades físicas del tubo de vidrio

	Gx-S1 Flint	Gx-S1 Ámbar	Gx-S1 Cerium	Gx-33
Expansión térmica 0-300°C (X10)	52	53	61	32
Punto de reblandecimiento (°C)	780	765	740	825
Punto de recocido (°C)	560	545	565	565
Tensión (°C)	525	515	530	515
Densidad (g/cm ³)	2,34	2,38	2,41	2,23
USP arsénico extraíble (ppm)	<0.01	<0,01	<0,01	<0,01

Tabla nº35: Propiedades hidrolíticas del tubo de vidrio

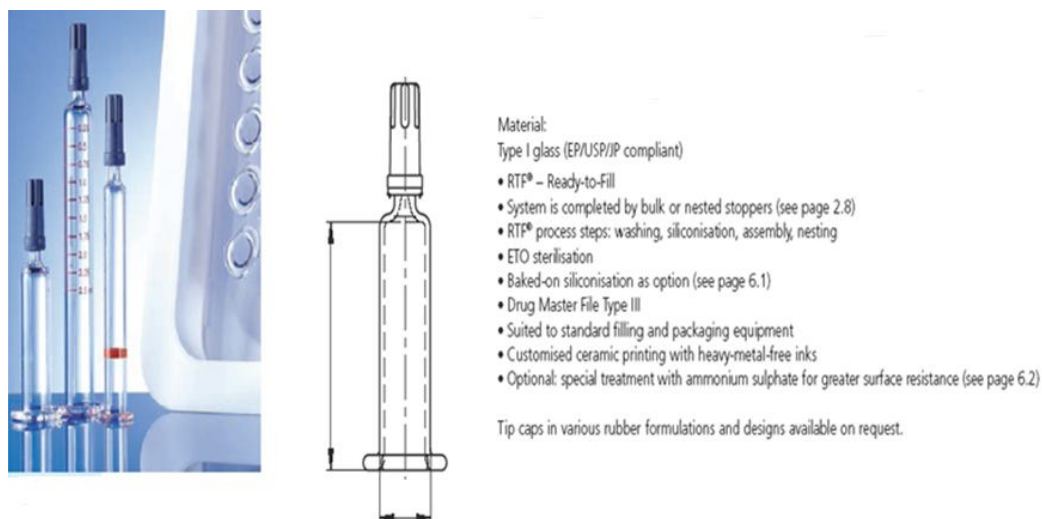
	Gx-S1 Flint	Gx-S1 Ámbar	Gx-S1 Cerium	Gx-33
USP	Tipo I	Tipo I	Tipo I	Tipo I
EP	Tipo I	Tipo I	Tipo I	Tipo I
JP	Tipo I	Tipo I	Tipo I	Tipo I
ISO 720	Clase HGA1	Clase HGA1	Clase HGA1	Clase HGA1

Proporcionan jeringas precargadas de alta calidad compatible con los estándares comunes de calidad de la industria farmacéutica. Entre las especialidades de esta empresa se encuentran las jeringas de vidrio estériles registradas bajo la marca comercial RTF (Ready-to-fill).

La información disponible en la página web de este fabricante es bastante extensa, se proporcionan fotografías de los envases disponibles con un esquema

donde se detallan las dimensiones y una descripción de sus características de calidad tal y como vemos en la Figura nº29.

Figura nº29: Características de las jeringuillas RTF®

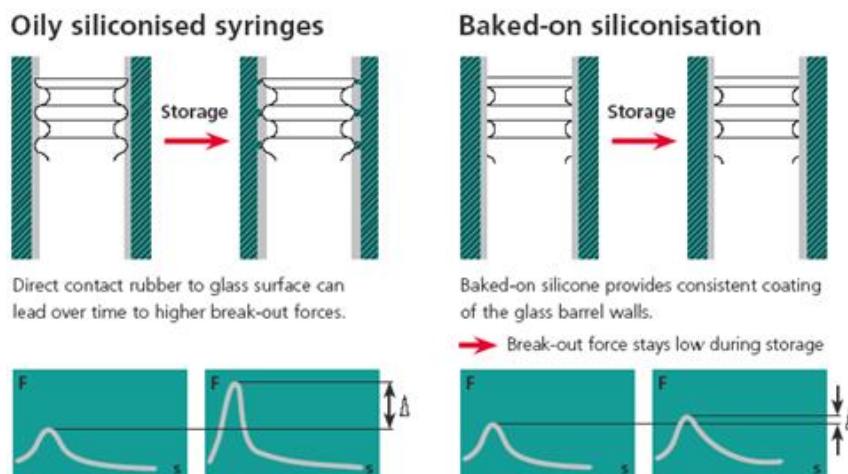


Se especifica que se emplea vidrio tipo I según las principales farmacopeas en la fabricación de sus envases. Las tintas empleadas no contienen metales pesados y se ofrece la opción de poder someterse a tratamiento con sulfato amónico para mejorar sus propiedades. Esterilización con oxido de etileno.

Siliconización de las jeringas precargadas

Se realizan determinados procesos para asegurar la compatibilidad del material de envasado con la sustancia activa que alberga en su interior, manteniendo la estabilidad y previniendo su pérdida de eficacia. Esta empresa ofrece un efectivo recubrimiento interno para cumplir estos requisitos, como es el depósito de una fina capa de aceite de silicona que contribuye a estabilizar algunos medicamentos biotecnológicos.

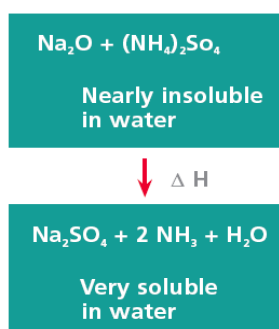
Figura nº30: Tratamiento térmico de siliconización para jeringas precargadas.



Tratamiento con sulfato amónico


En el material de vidrio usado (tipo I) el principal factor que afecta la estabilidad es la alcalinidad. Como muchos medicamentos en solución no se pueden mantener mucho tiempo estables bajo esas condiciones típicas de los envases de vidrio, solo se deben acondicionar como liofilizados en viales de vidrio. Esta empresa ha desarrollado un tratamiento específico (tratamiento con sulfato amónico) para mitigar este problema con el uso de una composición especial de vidrio con bajo contenido en álcali, ofreciendo un significativo avance en la estabilidad de medicamentos sensibles al pH.

Figura nº31: Tratamiento con sulfato amónico para jeringas precargadas



También fabrican cartuchos para diversos usos farmacéuticos con una capacidad ente 1 y 10 ml (Figura nº32). Realizan una inspección visual para detectar los errores cosméticos. Se realizan cartuchos de vidrio tipo I incoloros y de color ámbar destinados a sistemas de plumas, autoinyectores, insulinas y cartuchos dentales. Se puede realizar el tratamiento con sulfato de amonio para aumentar la calidad del vidrio y su procesabilidad.

Figura nº32 : Especificaciones que cumplen los cartuchos de este fabricante mostradas en su pagina web



Cartridges				
61007	3.0	11.60	9.65	62.30
61001	3.0	11.60	9.70	62.30
62075	1.8	8.65	6.85	62.00
61006	1.5	8.65	6.85	56.95

Material:
Type I glass (EP/USP/IP compliant)

- Sizes from 1 to 10 ml, other sizes on request
- Packaging options: PP-box, tray, shrink wrap
- Suited to standard filling and packaging equipment
- Customised ceramic printing with heavy-metal-free inks
- Optional: special treatment with ammonium sulphate for greater surface resistance
- Cartridges (ISO or customised) to be used for pen systems, auto- or needle free injectors

Este fabricante también describe y propone dos tratamientos a los que se pueden someter las jeringuillas para mejorar su calidad: tratamiento térmico de siliconización para jeringas precargadas y tratamiento con sulfato amónico.

Por otra parte se fabrican viales farmacéuticos, de diagnóstico y viales especiales (Figura nº33). Se elaboran con vidrio tipo I, II y III. Se ofrece de forma opcional viales siliconizados o que hayan sido sometidos a tratamiento con sulfato amónico.

Figura nº33: Imagen de los viales de vidrio proporcionada por el fabricante.



Respecto a las ampollas fabricadas indican que cumplen las especificaciones descritas en EP/USP/JP. Presentan formas diferentes, pueden ser rectas, tipo embudo o ampollas cerradas (ISO tipo B, C y D) y formas especiales personalizadas (Figura nº 34). También disponen de varios sistemas de apertura: OPC (one point cut), CBR (colour break ring) y score ring.

Figura nº34: Imagen de las ampollas de vidrio proporcionada por el fabricante



Comentario: Las especificaciones de las jeringas precargadas cumplen la Farmacopea Europea, USP y Farmacopea Japonesa, además se da la opción de poder someter a los envases a diversos tratamientos para mejorar sus propiedades. Amplia información en su página web sobre los distintos tipos y tamaños de envases que fabrican, con sus consiguientes propiedades, para poder acceder al que mejor se adapte a las necesidades.

FABRICANTE SS

Comercializan jeringuillas de vidrio utilizadas como material de acondicionamiento de vacunas, heparinas y otras preparaciones medicamentosas, incluidos muchos de los nuevos medicamentos biotecnológicos. Presentan 3 tipos de jeringuillas diferentes (Figura nº35) y en la página web se describen sus características y forma de uso. En alguna de ellas se especifica que el embolo retrocede una vez que se ha administrado la dosis, lo que aumenta la seguridad en la administración. Otra de las jeringuillas permite que se acoplen distintas agujas según el paciente, sea adulto o niño, o el tipo de aplicación (intramuscular, subcutánea).

Figura nº35: Imágenes de las jeringas proporcionadas por este fabricante



Comentario: Se hace mucho hincapié en ofrecer seguridad al paciente y comodidad para su uso. Se resalta que se proporciona una excepcional protección al medicamento.

FABRICANTE WPS

Fabrican componentes de las jeringas precargadas manteniendo la calidad y seguridad de los medicamentos envasados. No contienen caucho natural y cumplen la normativa de las principales farmacopeas. Incluyen un certificado de análisis con los resultados de los ensayos para detectar los posibles elementos del envase que pueden migrar hacia las preparaciones medicamentosas que alberga y su posible toxicidad. Proponen técnicas microscópicas para poder detectar la posible delaminación en los envases de vidrio.

Aplican un recubrimiento al material de acondicionamiento que actúa como barrera, la película de Flurotec® proporciona una barrera eficaz para evitar interacciones envase-medicamento, e imparte lubricidad, no siendo necesario por tanto emplear aceite de silicona para realzar la funcionalidad del sistema de la jeringuilla. El aceite de silicona usado en jeringuillas puede producir agregación de la proteína y producir inmunogeneticidad. Los émbolos cumplen con la ISO 11040.

Comentario: La película de Flurotec® empleada por este fabricante ayuda a minimizar las posibles interacciones envase-medicamento. Hace referencia al cumplimiento de las farmacopeas para establecer la calidad de sus envases.

FABRICANTE UMSL

Es una empresa australiana, con centros de producción en EE.UU., Australia y China. Esta empresa mantiene un sistema de gestión de calidad que está certificado para las correctas prácticas de fabricación internacional (GMP) y el estándar ISO 13485 para el diseño, desarrollo, producción y distribución de jeringas estériles (Figura nº36). Es un fabricante de jeringas precargadas y autoinyectores. La capacidad para el operador para controlar la velocidad de retracción automática de la aguja dentro de una jeringa de seguridad completamente integrada es la clave de la ventaja de estos productos. Este sistema de seguridad está diseñado para eliminar prácticamente el riesgo de adquirir infección de transmisión sanguínea como el VIH o la hepatitis C a través de los posibles modos de transmisión, tales como heridas por las jeringuilla.

Figura nº36: Imagen de jeringas proporcionadas por el fabricante



Hace referencia a la compatibilidad de la jeringa con medicamentos, como las vacunas, e indica la ausencia de tungsteno, sustancia susceptible de producir problemas de interacción con el medicamento, tal y como se ampliará en el Capítulo IV.

Comentario: La información proporcionada en su página web es muy amplia y de fácil acceso indicando las características concretas de cada producto e incluso folletos donde indica la forma correcta de uso por parte del usuario.

PROVEEDOR A

La información fue proporcionada directamente por el proveedor. Disponen de viales de vidrio topacio con tapón metálico de aluminio natural y tapón de goma de bromobutilo. Las propiedades más importantes y métodos de ensayo para envases de vidrio farmacéutico se reflejan en farmacopeas (RFE, USP, Farmacopea Japonesa) y standards de la ISO (ISO 719, ISO 720, ISO 4802).

Comentario: Proporciona viales de vidrio topacio pero no se especifica la clase hidrolítica para saber qué tipos de preparados podemos acondicionar, sin embargo si que especifica que el tapón es de goma de bromobutilo.

PROVEEDOR ECF

Empresa dedicada a la comercialización de envases de vidrio, plástico y componentes para los mismos. Proporcionan envases a laboratorios farmacéuticos, homeopáticos y cosméticos, además de proporcionar envases para acondicionar formulas magistrales. Tienen implantada una “sala limpia”, donde serán tratados los diferentes tipos de conjuntos cuentagotas así como cualquier otro tipo de tapón o envase que precise su manipulación. Certificado ISO 9001. Disponen de envases de vidrio tipo I, II y III transparente o topacio (Figura nº37).

Figura nº37: Imágenes de envases de vidrio proporcionados por el proveedor.



Comentario: Es muy versátil al disponer de viales de vidrio tipo I, II y III y vidrio topacio, con lo cual será mucho más fácil adecuarlos a nuestras necesidades.

PROVEEDOR G

Distribuidor a nivel nacional e internacional de materias primas cosméticas y farmacéuticas, envases de vidrio y plástico, productos químicos, reactivos, material de laboratorio, fabricación propia de cosméticos, fabricación propia de complementos alimentarios y fabricación a terceros de cosmética, con la máxima calidad y seguridad, siempre acorde a las normativas vigentes.

Cumple con el Real Decreto 2259/1994 que regula los almacenes farmacéuticos de distribución al por mayor de medicamentos de uso humano, productos sanitarios y material de acondicionamiento. Se adjunta boletín de análisis al envío. Certifican que todos los envases de vidrio cumplen la Directiva de la UE sobre envases y embalajes en lo que respecta a niveles de concentración de metales pesados. Los envases de vidrio cumplen con la Farmacopea Europea y la USP en cuanto a transmisión de la luz y la hidrólisis, así como los requerimientos de la UE sobre materiales en contacto con alimentos. Especifican que los datos expresados en el boletín de análisis, reproducen los facilitados por el proveedor y/o los obtenidos en

su laboratorio de control, sin que en ningún caso eximan de los controles exigidos en cada sector.

Comentario: Información muy escueta, lo único que certifican es que los envases cumplen lo establecido en la Farmacopea Europea.

LABORATORIO APh

Los tubos de vidrio han sido fabricados bajo la aplicación consecuente de un sistema de garantía de calidad, conforme con la norma ISO 9001 y corresponden a las condiciones técnicas de suministro para tubos de vidrio especial para la fabricación de envases primarios farmacéuticos. Los tipos de tubos de vidrio borosilicato cumplen las exigencias de la USP para tipo de vidrio I, así como con las estipuladas en la Farmacopea Europea, Farmacopea Japonesa, DAB 2001 (Farmacopea Alemana). Diversos análisis en envases fabricados a partir de este vidrio han demostrado que la cesión de arsénico se encuentra considerablemente por debajo del valor límite.

El frasco ámbar cumple con su composición las condiciones necesarias para la garantía de la protección a la luz (Farmacopea Europea, DAB 2001 y USP) en los envases con espesores de pared conforme a la norma ISO 9187 o bien ISO 8362 y tratamiento térmico correcto de los tubos de vidrio.

Los contenidos en metales pesados como el plomo, cadmio, mercurio y cromo hexavalente están por debajo de 100 ppm y son considerablemente inferiores a los valores límite de las ordenanzas de EE.UU. y de los países de la Unión Europea (artículo 11 de la directiva 94/62/CE).

- Datos químicos a valorar

Los principales componentes (peso aprox. en %) son: SiO_2 , B_2O_3 , Al_2O_3 , Fe_2O_3 , Na_2O , K_2O , BaO , CaO , MgO , TiO_2 , MnO_2 .

Clase de resistencia al agua según ISO 719.

Clase de resistencia a los ácidos según DIN 12 116 e ISO 1776.

Clase de resistencia a los álcalis según ISO 695.

Comentario: Utiliza envases de vidrio tipo I y tipo III para distintos usos, tanto para preparaciones parenterales, pulverizaciones nasales, soluciones de uso cutáneo, etc. La información disponible es muy extensa y muy completa: ensayos realizados, datos físicos, datos químicos, composición, etc. Se toman como referencia varias farmacopeas (Farmacopea Europea, USP, Japonesa) y distintas normas (ISO, DIN), demostrando gran preocupación respecto a la calidad de los envases empleados para acondicionar sus especialidades.

LABORATORIO AS

Dispone de 11 centros de investigación y 30 centros de producción en 20 países (uno de ellos en España). Cuenta con un amplio vademécum para cubrir las necesidades de los pacientes.

Emplea viales de vidrio para acondicionar sus especialidades. El vial se ha realizado a partir de tubo de vidrio borosilicatado tipo I según la Farmacopea Europea. El tapón de caucho bromobutilo empleado normalmente para productos parenterales, cumple con la Farmacopea Europea tipo I y no contiene látex natural. Los cierres son lavados y siliconados. El aceite de silicona cumple con los requerimientos de la Farmacopea Europea, el aceite de silicona se emplea como lubricante. Los viales se disponen en cartón que les proporcionará protección frente a la luz. En la Tabla nº36 se establecen los ensayos llevados a cabo por el laboratorio una vez que recibe los envases.

Tabla nº36: Ensayos realizados por el laboratorio

Ensayo	Criterio de aceptación	Procedimiento analítico
Identidad del artículo	Viales incoloros para inyección fabricados en tubo de vidrio borosilicatado.	Inspección visual
Identidad del material	Cumple los requisitos para los envases de vidrio tipo I acorde con la Farmacopea Europea	Resistencia hidrolítica acorde con la Farmacopea Europea
Dimensiones	Diámetro interior del cuello	Medición

Comentario: Exclusivamente se hace referencia al vial de vidrio con tapón de caucho bromobutilo, comprueba que los envases adquiridos al fabricante o proveedor cumplen la Farmacopea Europea.

LABORATORIO GR

Investigan, desarrollan, fabrican y comercializan hemoderivados, productos para terapia intravenosa, nutrición enteral, sistemas de diagnóstico y material médico. Como material de acondicionamiento para sus especialidades emplean vidrio tipo II, bolsas de PVC y bolsas de polipropileno.

Este laboratorio de medicamentos inyectables comprueba la compatibilidad del medicamento con el material del envase (PVC, vidrio, etc) basándose en lo establecido en "Handbook on injectable drugs" 10 th Edición. Lawrence A. Trissel. El

laboratorio proporciona información experimental, sobre interacciones de ciertos principios activos con el envase: indican la posible sorción de medicamentos como el fluoruracilo, insulina, interferon alfa 2-B y urocinasa en los envases de vidrio.

Comentario: Es de los pocos laboratorios que hace referencia a la compatibilidad del medicamento con el envase y además nos hace llegar información experimental muy útil, sobre interacciones de ciertos principios activos con el envase.

LABORATORIO P

Este laboratorio utiliza ampollas y viales de vidrio tipo I para acondicionar sus especialidades. En la Tabla nº37 se establecen los ensayos llevados a cabo por el laboratorio una vez que recibe los envases.

Tabla nº37: Ensayos realizados por el laboratorio P

Análisis	Materiales	Unidades de expresión de las especificaciones
Descripción física	Todos los materiales	Cumple / No cumple
Resistencia hidrolítica	Vidrio Tipo I	Cumple/ No cumple requerimientos USP / Ph. Eur

Comentario: Especifica que emplea ampollas de vidrio tipo I, mientras que para los frascos que albergan otro tipo de formas farmacéuticas que necesitan cumplir unos requisitos menos exigentes se usara vidrio tipo III. Los ensayos se limitan a realizar una descripción física y la prueba de resistencia hidrolítica.

A continuación se reflejan en unas tablas (Tabla nº38 y nº39), a modo de resumen, el tipo de vidrio empleado como material de acondicionamiento de medicamentos, por los fabricantes, proveedores y laboratorios consultados, además de los ensayos realizados e información adicional que proporcionan y pueda ser útil para evaluar la calidad e idoneidad de estos envases a la hora de acondicionar preparaciones medicamentosas.

Tabla nº38: Envases de vidrio para formas líquidas orales o tópicas

FABRICANTE / PROVEEDOR / LABORATORIO	TIPO DE VIDRIO	ENSAYOS/ CARACTERISTICAS
FABRICANTE GBG	Vidrio tipo I, II y III	Farmacopea Europea y USP
PROVEEDOR A	No se define	Solo describe físicamente el envase disponible
PROVEEDOR F	No se define	Solo describe físicamente el envase disponible
PROVEEDOR CO	No se define	Cumple RFE
PROVEEDOR V	No se define	Solo describe físicamente el envase disponible
PROVEEDOR RA	No se define	Se indica la capacidad, material de la rosca, dimensiones, altura, material del envase y color
PROVEEDOR VI	No se define	Peso, diámetro, altura
PROVEEDOR G	No se define	DIN 18 Y 20
LABORATORIO APh	Vidrio farmacéutico tipo III de color topacio. Tapón de rosca de polipropileno para soluciones de uso cutáneo	Los ensayos y controles de calidad se describen más detalladamente en los envases de vidrio para uso parenteral.
LABORATORIO P	Vidrio tipo III	No descripción física del frasco
LABORATORIO PG	Vidrio tipo III destinado a albergar formas farmacéuticas que no son para uso parenteral.	<ul style="list-style-type: none"> - Plan de muestreo, nivel: MILSTD 105D, normal -Peso específico -Resistencia a tracción longitudinal: UNE-EN527.3 -Resistencia a tracción transversal: UNE-EN527.3 -Resistencia choque baja temperatura: UNE-53069 -Test de termoconformado: IT804.17 -Temperatura Vicat: UNE 53118 -Estabilidad dimensional -Espesor nominal -Ancho nominal -Transmisión de la luz: conforme a EP 3.2.1. y USP <661> -Resistencia hidrolítica en superficie: conforme a EP 3.2.1.

Tabla nº39: Envases de vidrio para formas parenterales

FABRICANTE / PROVEEDOR / LABORATORIO	TIPO DE VIDRIO	ENSAYOS / CARACTERÍSTICAS
FABRICANTE AP	Fabrican ampollas, viales y jeringas con vidrio de tipo I y tipo III	Cumple RFE, USP y JP Puede ser esterilizado por irradiación con rayos gamma mediante la introducción de óxido de cerio en su composición evitando así su decoloración
FABRICANTE JM	Vidrio de silicato de sodio tipo III, con un bajo contenido alcalino	Cumple RFE y USP resistencia hidrolítica media Acondicionamiento de: inyectables no acuosos y en polvo; también medicamentos de uso no parenteral Esterilizan con calor seco El pigmento topacio responde a los límites de transmisión de la luz establecidos por las farmacopeas. Se describe la composición de los envases de vidrio
FABRICANTE NV	Vidrio clase hidrolítica I	Cumple RFE No proporciona ficha técnica Máquinas de producción equipadas de cámara fotográfica y software para detectar posibles errores.
FABRICANTE T	No se define el tipo de resistencia hidrolítica	Control de Resistencia hidrolítica Test de carga vertical Control de tensiones residuales de los viales mediante polarímetro Cumple ISO 8362-1:2003 ISO 9002 Norma MIL-STD-105E
FABRICANTE BDM	No se define el tipo de resistencia hidrolítica	Cumple USP y JP Bajo nivel de migraciones y excelentes propiedades de barrera. Libre de látex
FABRICANTE V	No se define el tipo de resistencia hidrolítica	Certificados por la FDA, EMA y otras regulaciones internacionales.

Continuación Tabla n°39

FABRICANTE / PROVEEDOR / LABORATORIO	TIPO DE VIDRIO	ENSAYOS / CARACTERÍSTICAS
FABRICANTE GBG	Vidrio tipo I	Composición química Propiedades físicas Propiedades hidrolíticas: FE, USP, JP, ISO 720. Tratamiento térmico de siliconización para jeringas precargadas Tratamiento con sulfato amónico
FABRICANTE SS	No se define el tipo de resistencia hidrolítica	Jeringa permite que se acoplen distintas agujas según el paciente, sea adulto o niño, o el tipo de aplicación
FABRICANTE WPS	No se define el tipo de resistencia hidrolítica	Los émbolos cumplen con la ISO 11040. Recubrimiento del material de acondicionamiento, FluroTec® para evitar interacciones envase-medicamento, e imparte lubricidad
FABRICANTE UMSL	No se define el tipo de resistencia hidrolítica	Certificada en ISO 13485. Posibilidad de controlar la velocidad de retracción
PROVEEDOR A	No se define el tipo de resistencia hidrolítica	Cumple RFE, USP y JP ISO 719, 720 y 4802 Viales de vidrio topacio con tapón metálico de aluminio y tapón de goma de bromobutilo.
PROVEEDOR ECF	Vidrio tipo I, II, III y vidrio topacio	Certificado ISO 9001
PROVEEDOR G	No se define el tipo de resistencia hidrolítica	Cumple FE y USP Requerimientos de la UE sobre materiales en contacto con alimentos Directiva de la UE sobre envases y embalajes en lo que respecta a niveles de concentración de metales pesados.

Continuación Tabla nº39

FABRICANTE / PROVEEDOR / LABORATORIO	TIPO DE VIDRIO	ENSAYOS / CARACTERÍSTICAS
LABORATORIO APh	Vidrio tipo I y tipo III	Cumple FE, USP y JP Espesor de pared: ISO 9187, ISO 8362 y tratamiento térmico Cesión de arsénico inferior al valor límite Protección de la luz: FE, DAD 2001 y USP 25 Resistencia al agua: según ISO 719 Resistencia a los ácidos: DIN 12116 e ISO 1776 Resistencia a los álcalis: ISO 695 Espesores de pared: ISO 9187 o bien ISO 8362 Contenido en metales pesados: Directiva Europea 94/62/CE ISO 9001. Principales componentes (peso aprox. en %): SiO ₂ , B ₂ O ₃ , Al ₂ O ₃ , Fe ₂ O ₃ , Na ₂ O, K ₂ O, BaO, CaO, MgO, TiO ₂ , MnO ₂ .
LABORATORIO AS	Vidrio tipo I	Cumple RFE Identidad del artículo: Inspección visual Identidad del material: RFE. Dimensiones: Diámetro interior del cuello. Tapón de caucho bromobutilo El aceite de silicona cumple RFE. Viales con tapa de aluminio
LABORATORIO GR	Vidrio tipo II	Cumple RFE Compatibilidad con el medicamento: según "Handbook on injectable drugs" 10 th Edición. Lawrence A. Trissel
LABORATORIO P	Vidrio tipo I Vidrio tipo III	Resistencia hidrolítica: Cumple RFE y USP Descripción física

ENVASES DE PLÁSTICO

FABRICANTE AP

Seleccionan los polímeros plásticos para la elaboración de los envases teniendo en cuenta la protección de los productos que van a albergar, la compatibilidad química, la apariencia, la economía, tasa de transmisión de humedad, pigmentación, transmisión de la luz o la transmisión de oxígeno, así como las exigencias reglamentarias. Todos los plásticos empleados cumplen la normativa establecida para contacto con alimentos. Los pigmentos se ajustan a la normativa europea y de EE.UU. en cuanto al contenido de metales pesados. Fabrican envases de: polietileno de baja densidad (LDPE), polietileno de alta densidad (HDPE), polipropileno (PP), polietilentereftalato (PET), copoliéster de polietilentereftalato glicol (PETG), poliestireno (PS), policarbonato (PC), copolímero de olefina cíclica (COC), nylon 6, naftalato de polietileno (PEN). En la Tabla nº40 el fabricante expone las características que presentan los plásticos que ellos elaboran.

Tabla nº40: Características generales de plásticos proporcionados por el fabricante

Características	PE	PP	PVC	PET	PS	PC
Ligero de peso	2	1	6	5	3	6
Claridad	3	2	1	1	1	1
Dureza	1	3	8	2	9	3
Adsorción de agua	2	2	2	3	4	6
Permeabilidad al vapor de agua	2	2	4	5	5	7
Permeabilidad al CO ₂	6	5	3	2	9	1
Permeabilidad al O ₂	7	6	2	2	8	8
Resistencia a ácidos	2	2	2	4	4	4
Resistencia a álcalis	2	2	2	2	2	7
Resistencia a aceites	4	3	2	2	4	4
Resistencia a solventes	3	3	4	2	6	6
Resistencia a la humedad	1	1	1	1	1	6
Resistencia a la luz	4	4	5	1	5	4
Resistencia al calor (llenado en caliente)	3	2	1	1	5	1
Resistencia al frío	1	4	9	2	5	1

PE: Polietileno, PP: Polipropileno, PVC: Cloruro de polivinilo, PET: Polietilentereftalato, PS: Poliestireno, PC: Policarbonato. *Es una generalización, hay muchas formas y espesores y varios copolímeros y aditivos posibles. Cuanto más bajo es el número mejor será la propiedad. 1= excelente, 9= pobre.

En la Tabla nº41 el fabricante expone otras propiedades que presentan los plásticos con los que trabaja.

Tabla nº41: Propiedades de los plásticos proporcionadas por el fabricante A-P

	LDPE	HDPE	PP	PS	PET	PETG	PC	COC	Nylon	PEN
Temperatura máxima que soporta (°C)	80	120	135	70	60					
Transparencia	transl	transl	transl	transp	claro	transp	transp	transp	transl	transp
Esterilización										
Autoclave	No	No	Si	No	No	No	Si	Si**	Si**	Si
Gas	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Calor seco	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Radiación	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Desinfectantes	Si	Si	Si	No	Si	Si	No	Si	Si	Si
Flexibilidad	Flex	Semi	Rigid	Rigid	Semi	Rigid	Rigid	Rigid	Semi	Rigid

**Algunos grados específicos resisten suficientemente al calor para esterilizarse en autoclave (calor húmedo).

LDPE: Polietileno de baja densidad, HDPE: Polietileno de alta densidad, PP: Polipropileno, PS: Poliestireno, PET: Polietilentereftalato, PETG: Copoliéster de polietilentereftalato glicol, PC: Policarbonato, COC: Copolímero de ciclooleofina, PEN: Etileno de poli naftalato.

La esterilización depende del grosor de envases y tapas, porque hay muchos grados de resinas y métodos de proceso, la información anterior se debe usar sólo como guía general. Este fabricante también indica el modo de esterilización de los plásticos:

Oxido de etileno: Su toxicidad hace que el gobierno regule la manipulación por parte de los trabajadores. La mayoría de los plásticos se pueden esterilizar por este sistema. Se coloca el envase vacío en una cámara, se evacua el aire y se introduce humedad para asegurar que los microorganismos no están secos (los microorganismos secos son resistentes a la esterilización por oxido de etileno). La presión en el interior de la cámara se mantiene más baja que fuera para que el gas no se vierta. Después de la exposición, la cámara se purga con filtros de aire estéril para eliminar el EtO residual. El EtO se introduce dentro de la cámara y sube la temperatura por encima de 60°C (140°C). El tiempo de exposición es de 4 a 24 horas dependiendo de la mercancía. Este método se emplea cuando no es posible usar temperatura o

presión. Los productos esterilizados con este procedimiento deben ser puestos en cuarentena durante 14 días para asegurar la ausencia de EtO residual.

Autoclave: Puede esterilizarse el envase lleno o vacío. El efecto de la temperatura y la humedad mata los microorganismos. Se realizan ciclos de 121°C a 15 psig durante 20 minutos; es necesario tomar precauciones al restaurar la presión atmosférica para evitar dañar los envases.

Envase vacío: Polipropileno (PP) y policarbonato (PC) tienen una suficiente resistencia al calor para ser esterilizado en autoclave.

Envase lleno: Se llama “esterilización terminal”, la temperatura del autoclave debe ser 121°C (250°F) como mínimo. Esterilizar envases llenos y precintados es difícil.

Radiación: Exposición a radiación ionizante, que es letal para los microorganismos. Dos formas de usar la radiación: Cobalto 60 (gamma radiación) OR que tiene un alto poder penetrante y E-emisión (alta energía de electrones).

Normalmente los envases vacíos son expuestos a radiación gamma ionizante de alta energía de una fuente de Cobalto 60, en recintos especiales a temperatura ambiente. La dosis habitual es de 2,5 Mrads (Megarads).

Típicamente, los materiales termoplásticos que se pueden esterilizar por rayos beta y gamma sin problemas son: Polietileno de baja densidad, polietileno de alta densidad (los que contienen fosfatos estabilizantes pueden ponerse amarillos), polietileno tereftalato, poliestireno, policarbonato, nylon.

Los materiales termosellados y materiales de caucho que se pueden esterilizar por rayos beta y gamma sin problemas son: Fenol formaldehído, urea formaldehído, caucho natural, caucho nitrilo. Pueden producirse problemas con la esterilización del PVC y fluoropolímeros (teflón, etc).

En la Tabla nº42 se expone el polímero plástico junto con las formas posibles de realizar su esterilización.

Tabla nº42: Esterilización de polímeros plásticos recomendado por el fabricante

POLÍMERO	OXIDO DE ETILENO	AUTOCLAVE	RADIACIÓN	
			Gamma	Beta
Poliétileno: baja densidad, alta densidad	Si*	No	Si	Si
Olefinas cíclicas copolímeros	Si	Si**	Si	Si
Polipropileno	Si	Si	Si**	Si**
Policarbonato	Si	Si	Si	Si
Poliétileno tereftalato	Si	No	Si	Si
Poliétileno naftalato	Si	Dudoso***	Si	Si
Poliestireno	Si	No	Si	Si
Nylon	Si	Si*	Si	
Cloruro de polivinilo	Si	No	No	No
Poliacrilnitrilo	Si	No	Limitado****	Limitado****
Polisulfona	Si	Si	Si	Si

*Se pueden necesitar unos grados especiales dependiendo de la aplicación del envase. **Se necesita grados específicos. ***Son significativos el método de procesado y el propósito. ****Limite de exposición. Amarillos.

Comentario: Este fabricante en su página web hace una amplia descripción de los tipos de plástico que utiliza para fabricar envases, indicando sus características generales ofreciendo una comparativa entre ellos interesante. También se exponen las técnicas de esterilización de los plásticos aconsejando la más idónea para cada tipo de plástico, sin embargo no describe en concreto los envases que proporciona, controles de calidad realizados, o normas a seguir.

FABRICANTE BG

Proporciona envases de plástico y vidrio de alta calidad para productos farmacéuticos, perfumes, cosméticos y alimentos. Este fabricante usa el polietileno de alta y/o baja densidad, para la elaboración de botes, tapas y accesorios. Los envases tienen cierres con evidencia de apertura y el sistema presión y giro en los cierres, certificado como resistente a niños acorde con la normativa DIN EN 28 317/ISO 8317. Fabrican envases con goteros para ojos, oídos, nariz y otros usos, especialmente

interesante para uso oftálmico. El sistema completo (envase, gotero, cierre) admite autoclave.

Sobre las bases de la certificación EN DIN 46001 pueden proporcionar la certificación del producto bajo la Directiva 93/42/EEC. Todos los empleados tienen el certificado acorde con la norma DIN EN ISO 9001, DIN EN 46001. El alto desarrollo de automatización permite defecto cero para todas las áreas de producción relevantes.

Comentario: No se hace referencia al tipo de control de calidad realizado a los envases.

FABRICANTE GE

Líder europeo en envases de plástico para la industria cosmética y farmacéutica. La fabricación de envases de PET es la principal actividad del grupo aunque también usan poliolefinas para productos farmacéuticos, cosméticos y otros. Suministra envases estándar o desarrollados específicamente para clientes, pudiendo cubrir todas las etapas de desarrollo del envase desde su concepción a su fabricación masiva. Fabrican los envases en áreas de fabricación con aire acondicionado, presurizado y filtrado o bien en zonas de fabricación instaladas de acuerdo con las especificaciones de clase 10.000 y 100.000. Dispone de plantas certificadas según la norma ISO 9001, ISO 9002 y el personal tiene la certificación ISO 14000. Cumplen las normas ASTM, DIN, BS e ISO. En la página web se puede acceder al catálogo, los envases disponibles son muy versátiles. Se ofrece como alternativa distintos tamaños (hasta 2000ml), distintos tipos de cuello (rosca, rollón, válvula) y distintos tipos de materiales (PET, HDPE, PP y PVC entre otros).

Procesos de fabricación empleados por este fabricante: Inyección soplado biorientado: 2 etapas, inyección/soplado (pequeños envases, colirios), extrusión/soplado (limitado en el mercado farmacéutico debido a la limpieza deficiente del envase).

Esterilización: Puede ser necesaria la esterilización previa al envasado (sin etiquetas, tapones u otros añadidos). Algunos de los procedimientos que emplean son: autoclave, óxido de etileno y radiación.

Usan colorantes homologados para uso alimentario, con los que se obtienen envases tipo transparente u opaco, que conservan el brillo característico, además se emplean aditivos para productos que deben ser protegidos de la luz.

Con la Tabla nº43, el fabricante plasma el comportamiento de los envases plásticos de uso más habitual, frente a ciertas sustancias.

Tabla nº43: Comportamiento de los plásticos frente a ciertas sustancias

	XLPE	HDPE	LDPE	PC	PET	PMMA	PP	PS	PUR	PVC	TP
Ac. diluidos o débiles	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Ac. fuertes y concentrados	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Alcoholes alifáticos	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Aldehídos	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Bases	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Éteres	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Hidrocarburos alifáticos	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Hidrocarburos aromáticos	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Hidrocarburos halogenados	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Cetonas	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Agentes oxidantes fuertes	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

* 30 días de constante exposición sin causar daños, * pequeños daños después de 30 días de constante exposición, * algunos efectos después de 7 días de constante exposición, * no recomendado para uso continuo, daños inmediatos.

Siglas empleadas: HDPE: Polietileno de alta densidad, LDPE: Polietileno baja densidad, PC: Policarbonato, PET: Polietilentereftalato, PMMA: Metacrilato, PP: Polipropileno, PPCO: Polipropileno copolímero, PS: Poliestireno, PUR: Poliuretano, PVC: Cloruro de polivinilo, TPE: Elastómero termoplástico, XLPE: Polietileno de alta densidad fibra cruzada

Este fabricante también proporciona otra tabla (Tabla nº44) donde se presenta la resistencia de los envases PET a ciertas sustancias.

Tabla nº44: Grado de resistencia del PET a los distintos agentes químicos según el fabricante

Agente	Concentración	Resistencia
2-Etoxietanol	100%	buena
2-Metoxietanol	100%	normal
Ac. Benzoico	Sólido	buena
Ac. Cítrico	10%	buena
Ac. Clorhídrico	10% aq.	buena
Ac. Clorhídrico	conc.	pobre
Ac. Esteárico	Sólido	buena
Ac. Fórmico	3% aq	buena
Ac. Fórmico	30 % aq.	buena
Ac. Fórmico	90%	pobre
Ac. Maleico	50 % aq.	buena
Ac. Nítrico	10 % aq.	buena
Ac. Nítrico	40%	pobre
Ac. Oléico	100%	buena
Ac. Oxálico	solución	buena
Ac. Propiónico	100%	pobre
Ac. Salicílico	Sólido	buena
Ac. Sulfúrico	50 % aq.	buena
Ac. Sulfúrico	conc.	pobre
Ac. Tartárico	Sólido	buena
Ac. Acético	60%	buena
Ac. Acético	Glacial	normal

Continuación de Tabla nº44

Agente	Concentración	Resistencia
Ac. Bromhídrico	50 % aq.	Buena
Ac. Crómico	Sol.Plating	pobre
Ac. Fluorhídrico	Conc.	pobre
Ac. Maleico	25% aq.	buena
Aceite de Oliva	100%	buena
Aceite de parafina	100%	buena
Aceite lubricante	100%	buena
Aceite mineral	100%	buena
Aceite de ricino	100%	buena
Aceites vegetales	100%	buena
Acetato sódico	40 % aq.	buena
Acetona	100%	pobre
Ac-Tricloroacético	100%	pobre
Alcanfor	Sólido	buena
Alcohol etílico	100%	buena
Alcohol isopropílico	100%	buena
Alcohol-diacetona	100%	buena
Amilacetato	100%	normal
Amonio	10 % aq.	pobre
Anilina	100%	pobre
Antraquinona	Sólido	buena
Azufre	Sólido	buena
Benceno	100%	pobre
Bencilalcohol	100%	pobre

Continuación de Tabla nº44

Agente	Concentración	Resistencia
Bicarbonato sódico	Sólido	buena
Bisulfito sódico	40 % aq.	buena
Borato sódico	Sólido	buena
Bromuro de potasio	Sólido	buena
Bromuro sódico	Sólido	buena
Butano	100%	buena
Butilacetato	100%	pobre
Butilalcohol	100%	buena
Butil-estearato	100%	buena
Butil-lactato	100%	buena
Carbonato sódico	Anhidro	buena
Carbonato sódico	15 % aq.	buena
Cetil-alcohol	Sólido	buena
Cianuro de potasio	Sólido	buena
Cianuro sódico	Sólido	buena
Ciclohexano	100%	buena
Ciclohexanol	100%	buena
Cítronellol	100%	buena
Ciclohexanona	100%	pobre
Cloral-hidrato	Sólido	pobre
Clorobenceno	100%	pobre
Cloroformo	100%	pobre
Cloruro de amonio	Sólido	buena
Cloruro de bario	Sólido	buena

Continuación de Tabla nº44

Agente	Concentración	Resistencia
Cloruro de calcio	10%	Buena
Cloruro de zinc	Sólido	buena
Cloruro de magnesio	sol.aq.	buena
Cloruro de mercurio	100%	buena
Cloruro de metileno	100%	pobre
Cloruro de potasio	10%	buena
Cloruro sódico	10 % aq.	buena
Cromato de potasio	Sólido	buena
Detergentes	25%	buena
Dialquiltalato	100%	buena
Dibromuro de etileno	100%	pobre
Dibutilftalato	100%	buena
Dicloruro de etileno	100%	pobre
Dicromato potásico	Sólido	buena
Dietil-eter	100%	buena
Difeniletanol	100%	normal
Dimetilformamida	100%	Pobre
Dinoniltalato	100%	buena
Diociltalato	100%	buena
Dioxano	100%	pobre
Dipenteno	100%	buena
Dispersión de urea	Urea/Glicerol/agua 1:1:1	buena
Eter de petroleo	100%	buena
Etilacetato	100%	pobre

Continuación de Tabla nº44

Agente	Concentración	Resistencia
Etilbenceno	100%	normal
Etildigol	100%	buena
Etilen-clorohidrina	100%	pobre.
Eugenol	100%	pobre
Fenol	100%	pobre
Formaldehido	40 %.	buena
Fosfato de sodio	Sólido	buena
Geraniol	100%	buena
Glicerina	100%	buena
Heptano	100%	buena
Hexano	100%	buena
Hidroquinona	Sólido	buena
Hidróxido de potasio	1 % aq.	pobre
Hidróxido sódico	1 % aq.	buena
Linalol	100%	buena
Metanol	100%	buena
Metilalcohol	100%	buena
Metilciclohexanol	100%	buena
Metiletilcetona	100%	pobre
Nitrato férrico	sólido	buena
Nitrito sódico	Sólido	buena
Nitrobenceno	100%	pobre
n-Octano	100%	Buena

Continuación de Tabla nº44

Agente	Concentración	Resistencia
Parafina	100%	buena
Permanganato de potasio	Sólido	normal
Peróxido de hidrógeno	30%	buena
Persulfato de amonio	sólido	buena
Pineno	100%	buena
Propilalcohol	100%	buena
Propilenglicol	100%	buena
Queroseno	100%	buena
Salicilato de metilo	100%	normal
Sulfato de aluminio	Sólido	buena
Sulfato de amonio	Sólido	buena
Sulfato de cobre	Sólido	buena
Sulfato sódico	Sólido	buena
Sulfuro de carbono	100%	buena
Tetracloruro de carbono	100%	buena
Tetrahidrofurano	100%	pobre
Tiosulfato sódico	Sólido	Buena
Tolueno	100%	buena
Tricloroetileno	100%	pobre
Trietanolamina	100%	pobre
Vaselina	100%	buena
Xileno	100 %	buena

LEYENDA: BUENA: buena resistencia, no produce deterioro de las propiedades físicas ni decolora. NORMAL: puede dar lugar a decoloración pero no se deterioran sus propiedades físicas. POBRE: no satisfactorio, deterioro de propiedades físicas-ataques químicos

Incompatibilidades del PE según el fabricante

Si no lleva aditivo “anti-cracking” puede ser cuarteado por algunos detergentes.

Incompatibilidades del PP según el fabricante

- Aceites (en general)
- Acetona
- Ácido clorhídrico 36%
- Ácido fosfórico
- Ácido nítrico
- Agua oxigenada
- Alcohol bencílico
- Carbono tetracloruro
- Cloroformo
- Dimetilacetamida
- Dimetilformamida
- Dimetilsulfóxido
- Esencias (en general)
- Éter etílico
- Fenol
- Metilo nicotinato
- Metilo salicilato
- Metilpirrolidona
- Oleoresina de capsicum
- Perfumes (en general)
- Plata nitrato
- Retinol: hidrosoluble, oleoso, palmitato
- Sodio hidróxido
- Tolueno
- Yodo resublimado
- Vitamina E acetato, 50% hidrosoluble
- Vitamina F éster glicerido, hidrosoluble
- Xileno
- Aceite de linaza
- Aceite de oliva
- Ácido bórico
- Ácido tricloroacético
- Alcohol etílico
- Alcohol isopropílico
- Alcohol metílico
- Amoniaco
- Formol 40%
- Glicerina
- Etilenglicol
- Sodio cloruro
- Vaselina filante
- Vaselina líquida

Este fabricante también proporciona información acerca de la decoración de envases:

Serigrafía: Proceso industrial destinado al decorado de envases terminados. Su capacidad de depósito de tinta es muy superior a la de otras técnicas de impresión, logrando áreas muy vistosas y textos con una alta definición sobre superficies tanto lisas como rugosas. Se adapta a formas de desarrollo de todo tipo: planas, redondas, cónicas, cóncavas o convexas y la maquinaria de impresión es muy versátil.

Termograbado: Denominado Termoimpresión o Hot- Stamping, es un proceso de aplicaciones técnicas por calor y fundamentalmente de colores metalizados y de otros efectos sobre superficies lisas o con relieve. Es un proceso lento y muy costoso en relación a otros procesos de impresión directa. Junto con la impresión directa de serigrafía completan una magnífica decoración de envases plásticos.

Tampografía: Esta técnica tiene una aplicación muy importante en la impresión de objetos pequeños con formas muy complejas: relieves, desniveles y oquedades.

Respecto al etiquetado proponen el uso del “Sleeve”, película plástica retráctil que con una sencilla técnica, y comunicándole un ligero calentamiento queda perfectamente adherida al envase. El sistema permite un etiquetado sin adhesivos.

Comentario: La información proporcionada en su página web es bastante completa, se describe el proceso de fabricación de los envases, formas de esterilización de los plásticos, información sobre decoración y etiquetado de envases y una lista muy interesante sobre el comportamiento de ciertas sustancias en contacto con plásticos. Esta información facilita la elección del material y tecnología más adecuados para las necesidades concretas del envasado de un determinado medicamento, aunque no ofrece un catálogo con sus productos.

FABRICANTE JM

En todas las fichas técnicas de los envases disponibles aparece la siguiente leyenda: *“Los envases han sido fabricados atendiendo las exigencias establecidas por la Real Farmacopea Española y con objeto de minimizar los efectos sobre partículas, impurezas y/o defectos estéticos, para ser listos para su uso”.*

Proceso de fabricación de envases: Preparado para ser usado con las técnicas de soplado convencionales utilizando temperaturas de fusión entre 170 °C y 200 °C.

Polímeros plásticos que emplea este fabricante en la fabricación de envases:

- **LDPE 150E:** Demuestra una buena combinación de procesabilidad y rigidez. Puede ser reciclado y cumple con el reglamento 177.1520 de la FDA y con la mayoría del reglamento europeo aplicable a materias plásticas destinadas al contacto con alimentos.

- *HDPE 35060E*: Presenta una elevada resistencia al impacto y a las fisuras. Es especialmente idóneo para la producción de botellas. El material cumple con los requerimientos que se aplican para el uso de materiales polímeros destinados a entrar en contacto con los alimentos y para la industria farmacéutica y médica.

- *HDPE Lupolen® 5621 D*: Material que cumple con las normas de la CEE en cuanto al uso de materiales polímeros destinados a entrar en contacto con los alimentos, migración de determinados elementos, contenidos de Pb, Cd, Cr-VI y Hg , aditivos, etc. En la fabricación del producto no se emplea, ni como ingrediente ni como aditivo, sustancias peligrosas para el ozono de los grupos I a V del Reglamento 584/91 de la CEE.

- *Borealis PP RB307MO*: Copolímero adecuado para la fabricación de envases por soplado. Presenta una muy buena transparencia, brillo y alta temperatura de distorsión al calor. No contiene componentes peligrosos en concentraciones que deban tenerse en cuenta según las directivas de la CE. No es peligroso para el medio ambiente.

- *PVC*: Los componentes del PVC topacio están contemplados en los Anexos II y III de la Directiva Europea 2002/72/EC del 6 de Agosto de 2002 que recoge los monómeros y aditivos admitidos en materias plásticas destinadas a contacto alimentario. Igualmente todos los componentes, se encuentran contemplados en los capítulos FDA 21 CFR178 CFR175 para artículos destinados a contacto alimentario. Por último, los componentes de los compuestos mencionados están contemplados en el capítulo 3.1.11 de la RFE.

- *PET*: PET de viscosidad alta, transparente, apto para extrusión de films y especialmente diseñado para procesos de inyección soplado de 2 etapas.

Por otra parte, la tapa de HDPE cumple los valores establecidos según las normas ASTM D1238 /ASTM D792. La tapa de PP cumple los valores establecidos por la norma ISO 1133.

Respecto al obturador, es de LDPE preparado para ser usado con las técnicas de soplado convencionales utilizando temperaturas de fusión entre 170 °C y 200 °C. Cumple con el reglamento 177.1520 de la FDA y con la mayoría del reglamento Europeo aplicable al contacto con alimentos. Cumple las especificaciones establecidas por la EN 29002.

También se hace referencia a los pigmentos empleados, diferenciándose un pigmento blanco preparado en forma de granulado cilíndrico que permite una dosificación exacta y una buena distribución del color en el producto final además de una máxima dispersabilidad y solidez; un pigmento verde con excelente solidez a la luz, máxima resistencia a la migración, respetuoso con el medio ambiente al estar exento de Cd y metales pesados, además de ser apto para envases de uso alimentario; y por último un pigmento Nácar PE 49603 apto para envases alimentarios.

En los certificados de análisis de los envases proporcionados por este fabricante aparece la siguiente leyenda: *“Esta fabricación ha superado todos los*

controles internos de calidad establecidos por el propio fabricante. Los datos expresados en este certificado de análisis, reproducen los facilitados por nuestro proveedor y / o los obtenidos en nuestro laboratorio de control, sin que en ningún caso eximan de los controles exigidos en cada sector”.

Comentario: Además del proceso de fabricación de envases define de una forma muy exhaustiva los polímeros empleados incluyendo la reglamentación que cumplen: FDA, normas DIN, UNE, normas ASTM. Indica que los materiales plásticos empleados cumplen la normativa para envasar alimentos, luego se deduce que se puede usar este fabricante para formas orales tanto líquidas como sólidas. También se describen los pigmentos empleados.

FABRICANTE MHP

Es una empresa inglesa especializada en la producción y decoración de envases y tapones en plástico de alta calidad, fundamentalmente dirigidos al mercado de la farmacia, cosmética y perfumería. Ofrece a sus clientes una gran gama de envases standard, los cuales están en constante evolución, poniendo en el mercado periódicamente nuevos modelos en distintas capacidades y formas. Fabrican envases en polietileno, polipropileno, PVC y PET realizados por el método de extrusión soplado y por otra parte las máquinas de inyección soplado bi-orientado para la fabricación de envases en PET.

Comentario: Solo información, muy escueta, del tipo de plásticos empleados y del proceso de fabricación.

FABRICANTE N

Compañía portuguesa con representación en Europa, África y América, que fabrica envases plásticos para la industria farmacéutica. Respeta la ley portuguesa en lo que se refiere a la protección del medio ambiente.

Dispone de un área de producción clase 100.000 permitiendo la producción de envases para productos estériles ampliando el campo de soluciones para la industria farmacéutica. Fabrica envases de polietileno y polipropileno por moldeo extrusión o moldeo inyección. Los envases de plástico cumplen los apartados siguientes de la RFE: 3.1.3. Poliolefinas y 3.1.5. Polietileno y aditivos incorporados a los envases destinados a la administración parenteral y oftálmica.

Fabrican además elementos dosificadores como copas y cucharas. Esta línea se emplea para medicamentos líquidos como los jarabes. Se diseña exclusivamente con las materias primas ratificadas en Farmacopea Europea. Proporcionan envases con distintos utilidades, diferentes tipos de cierre y distintos accesorios que se suelen fabricar con polietileno.

Envases ovalados: Esta línea está conectada principalmente con la industria farmacéutica y de los cosméticos. Puede ser fabricado con polietileno de alta densidad o polipropileno y se puede personalizar con muchos colores.

Envases redondos: Esta línea está conectada principalmente con la industria farmacéutica y de los cosméticos. Puede ser fabricado con polímero incoloro o coloreado, principalmente en polietileno de alta densidad.

Los envases para comprimidos están disponibles con evidencia de apertura que asegure la integridad del producto y, en caso de necesidad, una sustancia desecante para una protección más alta contra la humedad. Esta línea se emplea principalmente para envasar cápsulas. Pueden ser fabricados con polietileno de alta densidad.

La línea de goteros está diseñada con evidencia de apertura que se puede combinar con cierres a prueba de niños. Es usada mayoritariamente para gotas óticas y oftálmicas. Se realizan en polietileno. Pueden también proporcionar su producción en un flujo laminar clasificado 100.000 (ISO8) y un paquete específico para la esterilización adicional, por rayos gamma o el óxido del etileno.

Comentario: Los envases de plástico cumplen Real Farmacopea Española, dato importante para asegurar la calidad de los envases fabricados. Es interesante, en caso necesario, tener la opción de elegir el envase con una sustancia desecante para acondicionar productos muy higroscópicos o comprimidos efervescentes. Gran versatilidad de envases en cuanto a utilidades, diferentes tipos de cierre y distintos accesorios. Además fabrican elementos dosificadores como copas y cucharas.

FABRICANTE PB

En el amplio campo de la inyección de plásticos y su gran variedad de aplicaciones, esta empresa se ha especializado en los sectores de farmacia, cosmética, y alimentación, donde suministra componentes para el envasado de sus productos a las principales empresas de los anteriores sectores, satisfaciendo los más altos estándares de calidad. La filtración del aire, la limpieza y cuidado de los elementos de producción, así como el tratamiento de las piezas por el personal, aseguran las exigencias en materia de higiene.

Fabrican sus envases con polipropileno (PP) y poliestireno (PS). Todas las materias primas y colorantes que se utilizan están autorizados para uso alimentario. Las piezas se fabrican mediante inyección. En este caso, los envases se utilizan para medicamentos administrados por vía oral, por lo que la fabricación simplemente se realiza en una sala cerrada para evitar contaminaciones de tipo físico.

Las especificaciones de los envases vienen definidas por el cliente. Se describen en ellas la materia prima, colorante, características físicas, ensayos a realizar, normas de muestreo, condiciones de envío y almacenamiento, etc. En los boletines de análisis se reflejan los resultados de los distintos ensayos a que se someten las piezas. Los estudios de estabilidad los realiza el cliente, al igual que los

estudios de interacción envase-medicamento y se efectúan antes de la homologación del envase.

Comentario: Este fabricante solo fabrica envases para albergar medicamentos administrados por vía oral, por tanto se puede considerar que está más especializado. La zona de fabricación no está adecuada para elaborar envases que necesiten unas condiciones más estrictas de calidad sobre todo en cuanto a esterilidad. La ventaja es que el cliente puede definir las especificaciones de los envases según las necesidades del medicamento a acondicionar. Podríamos decir que es un envase más personalizado.

FABRICANTE RP

En Europa distribuyen inhaladores de polvo seco, válvulas farmacéuticas, envases para acondicionar gotas oftálmicas, sprays nasales, envases de cápsulas, cierres y envases de comprimidos. La mayoría de estos productos son a prueba de niños pero fáciles de usar para los ancianos y además presentan evidencia de apertura, su objetivo es proporcionar la mejor fuente de sistemas de cierre innovadores y protectores de la salud, proporcionando seguridad. Suministran envases fabricados bajo la técnica de inyección soplado en material de polietileno de alta densidad, que garantizan una protección óptima frente a la humedad que puede afectar a algunas de preparaciones medicamentosas. Realiza la fabricación acorde con las GMP e ISO 9001, en sala gris clase 100.000 ó sala limpia clase 10.000. DMF disponibles en toda la gama. Se distinguen varios tipos de envases:

- Envases con tapón precinto: Los tapones son inviolables y llevan incorporado desecantes para proteger las especialidades farmacéuticas más sensibles. Los frascos son fabricados con un grosor especial en sus paredes, puesto que la protección contra el vapor y la humedad es directamente proporcional al grosor del material plástico. En la Tabla nº45 se describen las características de los envases con tapón precinto.

Tabla nº45: Envases con tapón precinto

Materia prima del pastillero	Materia prima del tapón	Desecante (g)	Capacidad (ml)	Diámetro (mm)	Espesor paredes del frasco (mm)	Base x altura (mm)	Referencia
PEAD	PP, PEBD	0,6 a 4,2	20	36	1,15	40x 47,45	1599
PEAD	PP, PEBD	0,6 a 4,2	35	36	1,15	45x 55,15	1600
PEAD	PP, PEBD	0,6 a 4,2	50	36	1,15	46x 64,15	1601
PEAD	PP, PEBD	0,6 a 4,2	100	36	1,20	55x 78,85	1645
PEAD	PP, PEBD	0,6 a 4,2	250	36	1,20	67,5x 110	1646

- Envases para comprimidos, con tapón a prueba de niños: Esta línea de frascos se fabrica con paredes más finas. Los tapones de la gama cuentan con sistema "a prueba de niños".

- Envases para comprimidos, con tapón precinto y sistema a prueba de niños: Cada vez son más las Autoridades sanitarias de los países europeos, que exigen el sistema "a prueba de niños" (CRC, Child- Resistant Closures) (Figura nº38).

Figura nº38: Envase con tapón a prueba de niños



La gama más reciente ideada incorpora el sistema a prueba de niños a sus tapones, que se une a la inviolabilidad y el desecante que ya incorporaba en otra gama de envases (Figura nº39).

Figura nº39: Tapón con desecante incorporado



Este fabricante también dispone de envases en los que se puede insertar en su base las etiquetas RFID (Identificación por radiofrecuencia) de ayuda frente a la falsificación del material (Figura nº40).

Figura nº40: Envase con etiquetas RFID incorporadas



Por otra parte es líder europeo en la fabricación de envases primarios oftálmicos, comprende los especiales requerimientos del sector farmacéutico y fabrica y suministra sus envases de colirios bajo las más estrictas condiciones de calidad, precisión y flexibilidad. Con volúmenes que oscilan entre los 5 y los 20 ml, los goteros integran un sistema de inviolabilidad que asegura la integridad del producto que contienen. Realiza la fabricación acorde con las GMP e ISO 9001.

Figura nº41: Imágenes de envases de colirios proporcionados por el fabricante



Comentario: Alta calidad durante el proceso de fabricación que repercutirá de forma positiva en el resultado final. Envases resistentes a niños, con desecantes y tapones inviolables para asegurar un mejor uso del medicamento que alberga el envase en su interior.

FABRICANTE SPP

Empresa dedicada a la fabricación de envases de plástico para la industria farmacéutica con capacidades desde 15ml hasta 3000ml. Cumplen las normas internacionales de calidad y medio ambiente,

Fabrican envases con un cierre que puede ser fácilmente abierto por personas que tienen la destreza limitada (Ej: reuma), envases con desecantes, envases a prueba de niños y envases con evidencia de apertura. Para asegurar un alto grado de flexibilidad se usan principalmente tres procesos de fabricación: moldeo por inyección, moldeo por inyección soplado, moldeo por soplado.

-Envase D-P: Un envase fácil de llevar incluso en pequeños bolsillos y apto para envíos. Fabricado con polipropileno por moldeo de inyección, y bajo unas condiciones limpias. Evidencia de apertura.

-Envase D-Com: Envase para comprimidos que lleva integrado un compartimento para los prospectos, por la creciente demanda de información para el consumidor; además permite una fácil y rápida distinción frente al resto de productos almacenados. Fabrican envases de polietileno de alta densidad. Envases con evidencia de apertura. Nuevo cierre para ser fácilmente abierto por personas que tienen la destreza limitada.

- **Envase D-S:** 16 tamaños diferentes entre 50 y 3000 ml. Envases de polietileno de alta densidad fabricado en salas limpias, al igual que las tapas producidas de polietileno de baja densidad con sistema de fácil apertura y disponible en varios colores. Evidencia de apertura.

- **Envase D-MG:** Envase realizado en polietileno de alta densidad en salas limpias al igual que la tapa. 7 tamaños diferentes entre 40 y 275ml. La tapa consiste en dos partes: una rosca de polietileno de alta densidad y el tapón a rosca del mismo material, la tapa y el adaptador se ensamblan perfectamente. Cumple con todos los requisitos que demanda la industria farmacéutica. El anillo de sellado, que evidencia la apertura se coloca al borde de la tapa minimizando los efectos durante el transporte y la manipulación en las líneas de envasado; las tapas están diseñadas para permitir el mejor manejo. Cumple con los requerimientos de la USP para envases herméticos.

- **Envase D-Multi:** El principal propósito de este envase es facilitar su apertura para usuarios con necesidades especiales como hospitales, personal de farmacia, que necesitan un acceso rápido y fácil al contenido, y pacientes con reumatismo y otras discapacidades que influyen la capacidad de administrarse la medicación por varios motivos.

Control de calidad en fabricación

- Además de los controles de calidad rutinarios, se toman muestras cada 24 horas de producción para garantizar la uniformidad y máxima calidad del producto.
- Los sistemas de calidad están certificados por la ISO 9001 y se trabaja bajo las normas GMP. Todos los productos están registrados en DMF y con la FDA
- Certificado que asegura que todas las remesas cumplen las especificaciones.
- Auditorías externas regulares y reuniones de calidad mensuales. Entrenamiento y educación de los empleados.
- Control del producto acorde con las especificaciones del producto incluido el control en proceso, control final, inspección y aprobación basado en la ISO 2859-1.
- Materia prima cumple con la FDA título 21 y BgVV; también cumple con todos los requisitos para metales pesados, residuo no volátil, reflectancia interna múltiple. La producción se realiza en salas limpias y bajo condiciones controladas.
- Los envases y tapas cumplen con todas las demandas acordes con la USP para permeabilidad al vapor de agua y transmisión de la luz.
- Todos los productos se fabrican con materiales que cumplen la directiva de plásticos en contacto con alimentos.

Comentario: Además de envases a prueba de niños y con evidencia de apertura, proporcionan un nuevo cierre para ser fácilmente abierto por personas que tienen la destreza limitada, caso muy común en personas con reuma o párkinson, facilitando así el cumplimiento terapéutico. Por las características mostradas, los envases parecen adecuados para acondicionar líquidos al cumplir el ensayo de hermeticidad según la USP. La garantía de calidad de los envases proporcionados es

notable, se percibe mucho interés en este tema al realizar periódicamente reuniones de calidad y auditorias.

FABRICANTE TE

Empresa colombiana que fabrica para la industria farmacéutica, cosmética y alimenticia. Mediante la técnica de soplado producen diferentes tipos de envases plásticos, entre 60 c.c y 5000 c.c, con materiales como polietileno de alta y baja densidad, PP, PVC y PET. A través del proceso de inyección obtienen la producción de tapas, mangos y otros tipos de cuerpos sólidos. Usando equipos de extrusión producen la película tubular de PVC entre 25 mm y 130 mm Las tres técnicas anteriores se complementan con el proceso de impresión screen.

La obtención del certificado ISO 9002 por parte del ICONTEC como organismo de mayor reconocimiento a nivel mundial, al igual que la aplicación permanente de las Normas de Buenas Prácticas de Manufactura, muestran el compromiso total del personal, procesos y productos, siendo la mayor garantía de confianza. Ofrece un completo surtido de envases genéricos que no requieren un diseño específico, pero que pueden personalizarse con etiqueta o impresos.

Comentario: No proporciona información específica de los envases disponibles, simplemente se dice el proceso de fabricación y el tipo de polímero plástico empleado.

PROVEEDOR A

Dispone de 2 líneas de tarros que se diferencian en el polímero empleado en su fabricación y dentro de cada línea está la posibilidad de elegir distintos colores: blanco, gris, rosa, azul. La primera línea, son tarros de plástico de poliestireno (PS), con cinturilla y tapa de poliestireno que lleva incorporado un obturador de polietileno (PE). La segunda línea, son frascos de plástico traslúcido de polietileno de alta densidad (PEHD), con tapón de polipropileno (disponible en varios colores). Incorpora en cada frasco un obturador de polietileno (PE). Los datos que ofrece el proveedor sobre estos envases se presenta en la Tabla nº46.

Tabla nº46: Datos de los envases proporcionados por el proveedor.

Referencia	Modelo	Capacidad (ml)	Peso aprox.(g)	Altura (mm)	Ancho (mm)	Tapa (mm)	Boca (mm)	Unid / Caja
------------	--------	----------------	----------------	-------------	------------	-----------	-----------	-------------

Información remitida por el proveedor en cuanto a incompatibilidades de los plásticos con ciertos productos químicos:

- Incompatibilidades del PET:

Este material no es apto para los siguientes productos:

- Aceites (en general)
- Acetona
- Ácido acético glacial
- Ácido clorhídrico 35%
- Ácido nítrico 40 Bé
- Ácido pícrico
- Ácido sulfúrico 66 Bé
- Agua oxigenada
- Alcohol bencílico
- Amoniaco 22 Be
- Cloroformo
- Dimetilacetamida
- Dimetilformamida
- Dimetilsulfóxido
- Esencias (en general)
- Éter etílico
- Etilo acetato
- Etilo oleato
- Eusolex (varios tipos)
- Metilo nicotinato
- Metilo salicilato
- Metilpirrolidona
- Neo-Heliopan (varios tipos)
- Oleorresina capsicum
- Parsol (varios tipos)
- Perfumes (en general)
- Retinol: hidrosoluble, oleoso, palmitato
- Sodio hipoclorito
- Tolueno
- Yodo resublimado
- Vegetol oleoso (varios tipos)
- Vitamina E acetato 50% hidrosoluble
- Vitamina F éster glicérido hidrosoluble
- Xantanol nicotinato
- Xileno

Este material es apto para los siguientes productos:

- Agua
- Alcohol etílico (extractos fluidos, tinturas, etc.)
- Alcohol isopropílico
- Alcohol metílico
- Carbono tetracloruro
- Etilenglicol
- Glicerina
- Heptano
- Hexano

- Manuronato monometiltrisilanol
- Polietilenglicol 400
- Propilenglicol (extractos glicólicos)
- Texapon (varios tipos)
- Vaselina líquida

- **Incompatibilidades del PE (polietileno):** No se conocen incompatibilidades para este material. Si no lleva aditivo “anti-cracking” puede ser cuarteado por algunos detergentes.

- **Incompatibilidades del vidrio:** No disponen de ningún producto en catálogo incompatible con el vidrio.

- **Incompatibilidades del PP (polipropileno):**

- Aceites (en general)
- Acetona
- Ácido clorhídrico 36%
- Ácido fosfórico
- Ácido nítrico
- Agua oxigenada
- Alcohol bencílico
- Carbono tetracoruro
- Cloroformo
- Dimetilacetamida
- Dimetilformamida
- Dimetilsulfóxido
- Esencias (en general)
- Éter etílico
- Éter petróleo
- Etilo acetato
- Etilo oleato
- Fenol
- Eusolex (varios tipos)
- Metilo nicotinato
- Metilo salicilato
- Metilpirrolidona
- Neo-Heliopan (varios tipos)
- Oleorresina de capsicum
- Parsol (varios tipos)
- Perfumes (en general)
- Plata nitrato
- Retinol: hidrosoluble, oleoso, palmitato
- Sodio hidróxido
- Tolueno
- Yodo resublimado
- Vegetol oleoso (varios tipos)

- Vitamina E: acetato, 50% hidrosoluble
- Vitamina F: éster glicerido, hidrosoluble
- Xantínol nicotinato
- Xileno
- Aceite de linaza
- Aceite de oliva
- Ácido bórico
- Ácido tricloroacético
- Agua destilada
- Alcohol etílico
- Alcohol isopropílico
- Alcohol metílico
- Amoniaco
- Formol 40%
- Glicerina
- Etilenglicol
- Sodio cloruro
- Vaselina filante
- Vaselina líquida

Comentario: Describe uno a uno los envases que tiene disponibles, normalmente son tarros de polietileno o poliestireno e indican sus características físicas como la capacidad, altura, ancho, tapa y boca. Aunque no especifica para qué tipo de productos está aconsejado usar estos envases, si nos detalla los productos que pueden entrar en contacto con ellos. En caso de seleccionar este proveedor habría que cerciorarse, si es para líquidos, las características de hermeticidad frente a los líquidos y si es para formas sólidas, la permeabilidad frente a gases. Además el proveedor nos proporciona, previa petición telefónica, una interesante información experimental de incompatibilidades de los plásticos con ciertos productos químicos.

PROVEEDOR CO

Este proveedor dispone de envases de plástico que aparecen en catalogo con el siguiente nombre: tarro precinto, tarro blanco fórmula, frasco talquera, frasco sport 100ml blanco, frasco plástico minoxidil, frasco plástico BP, frasco PET topacio cuentagotas, frasco PET topacio.

Comentario: En la página web se tiene acceso al catalogo de envases pero las especificaciones no se pueden ver hasta que no introducimos el número de lote o de análisis del envase con lo cual hasta que no se adquiere el envase no sabemos sus características y no tenemos la opción de comparar y decidir el más adecuado para el uso al que va destinado.

PROVEEDOR ECF

Proporcionan frascos PET, envases de polietileno de alta densidad y tapas a presión o rosca de polipropileno. Certificado ISO 9001.

Comentario: Información muy escueta. No hay suficiente información que asegure la calidad de los productos con los que trabaja. Pasaría a ser un proveedor alternativo.

PROVEEDOR F

Este proveedor dispone de:

- Fascos de PET (tereftalato de polietileno) topacio con tapón precinto de polipropileno, tapón cuentagotas o tapón obturador.

- Frasco cilíndrico blanco de polietileno de alta densidad + polietileno de baja densidad con tapón vaporizador.

- Frasco ergonómico de polipropileno traslúcido con tapón con bomba dosificadora.

- Frasco topacio o traslúcido de polipropileno con tapón cuentagotas precinto.

- Frasco blanco de polietileno de alta densidad y tapón spray, tapón de rosca o con tapón dosificador.

- Frasco blanco o traslúcido de polietileno de alta densidad / polipropileno con tapón pulsador blanco, tapón dosificador blanco, tapón bisagra blanco o con tapón espolvoreador.

- Frasco cilíndrico topacio o blanco de PVC con tapón aplicador blanco, tapón vaporizador o a rosca.

- Tarro blanco de PVC con tapón blanco.

En la información proporcionada por el proveedor, se describen las características de tres tipos diferentes de envases, a su vez cada tipo puede estar compuesto por materias primas y colorantes de distintos fabricantes (descritas con unas siglas y un número correspondiente al fabricante/código), con lo cual se describen las especificaciones de cada una de ellas.

1. Envase SJ: Envases de polipropileno (tres tipos de materias primas SJ1, SJ2 y SJ3) y agente colorante White.

1.1. Materia prima SJ1

- **Cumple con los requisitos exigidos a los artículos o componentes de artículos destinados a estar en contacto con alimentos.**

En España: Real Decreto 1125 de 30.04.1982 (B.O.E. del Estado nº133, de 04.06.1982); Resoluciones del Ministerio de Sanidad de 04.11.1982 (B.O.E. nº282 de 24.11.1982); Orden del Ministerio de Sanidad de 03.07.1985 (B.O.E. nº166 de 12.07.1985); Real Decreto 1042/1997 de 27.06.1997 (B.O.E. nº173 de 21.07.1997); Texto corregido en B.O.E. nº 238 de 04.10.1997.

En la Unión Europea: Directiva europea 2002/72/EEC y su transposición a leyes nacionales; en lo referente al global de las migraciones: acorde con las Directivas 82/711/EEC (y sus enmiendas 93/8/ECC y 97/48/EEC), 85/572/EEC, 89/109/EEC y 90/128/EEC, el total de los límites de migración se establece en un valor máximo de 10 mg/dm² o 60 mg/kg (Directiva 90/128/ECC. Artículo 2).

- **Declaración de metales pesados:** Este producto cumple con la Directiva Europea 94/62/EC con respecto al contenido límite de metales pesados porque la concentración total de cadmio, mercurio, plomo y cromo es inferior a 100ppm (w/w). y también confirman que cumple con los requerimientos de la Colition of the Northeastern Govenors (CONEG. USA)

- **Declaración del uso de ciertos derivados epoxy:** El 2,2-bis-(4-hidroxifenil) propano bis (2,2-epoxipropil eter ("BADGE"), bis (hydroxyphenyl) metano, bis (2,3-epoxypropyl) eteres ("BFDGE") y novolac glicidil eteres ("NOGE") listados en el Artículo 1 de la Directiva Europea 2002/16/EC no son usados como aditivos (como se define en la Directiva Europea 95/3/EC, anexo 3).

- **Declaración del ozono:** Los productos están elaborados con sustancias que no alteran la capa de ozono. Cumplen con el Protocolo de Montreal sobre sustancias que degradan la capa de ozono.

- **Declaración de encefalopatía bovina espongiforme (BSE):** Se recibe una indicación de los suministradores de aditivos usados en sus productos mencionando la ausencia de cualquier sustancia de origen animal. Por ello aseguran que sus productos están libres de los riesgos específicos de los materiales.

- **Renuncias:** Ninguna modificación del producto garantizado por una adición o cualquier otro producto. Alguna modificación perjudicial del producto garantizado resultado de un proceso del producto. Un uso inadecuado y/o almacenamiento del material y/o del producto final.

El certificado es válido por un año, cuando caduca se hace llegar uno nuevo. En caso de cambios durante ese periodo también se remitirá un nuevo certificado.

1.2. Materia prima SJ2.:

- **Declaración de conformidad:** El polipropileno empleado cumple con la Directiva Europea 90/128/EEC y directivas complementarias y ha sido aprobado para

la fabricación de mercancías y materiales que entran en contacto con alimentos. La calidad del polipropileno cumple con los requerimientos en cuanto al contenido en metales pesados acorde con la Directiva Europea 94/62/EC y no contiene sustancias perjudiciales para el medio ambiente clasificadas en el anexo I de la Directiva Europea 67/548/EEC.

1.3. Materia prima SJ3:

Certifican que los productos suministrados están conformes con las siguientes especificaciones / regulaciones:

En España:

- Real Decreto 1425/88 actualizado por el R.D 1125/82, Real Decreto 2207/94 actualizado por el R.D. 442/2001.

- Resolución 30787 (4.11.1982) Boletín Oficial del Estado nº282 (24.11.1982).

- Los polímeros cumplen con la FDA 21 CFR/177-1520 (olefin polymers) o 177-1640 (PS) o 177-1340 (EMA) FDA, permiten varios pigmentos y tintas para ser usados en la coloración de polímeros en contacto directo con alimentos de acuerdo con:

- a) Pigmentos conforme con el título 21 de las secciones: 175.300 y 178.3297.
- b) Los colorantes deben satisfacer bajo condiciones normales los requisitos de la parte 170.39 (regulación de sustancias usadas en artículos en contacto con alimentos). El límite de migración es 0,5 ppb o 0,5 µg/kg.
- c) Pigmentos que no deben migrar y no extraerse basados en los datos de los ensayos de extracción con solventes de alimentos. Uso habitual solo cuando hay evidencia de que no se produce migración en el envasado final.

- **Ensayo de transmisión de la luz:** Cumple con el ensayo de la USP. El resultado es que no existe transmisión de la luz entre 290 y 450nm, al incluir en la composición dióxido de titanio que es un componente resistente a la luz UV.

- **Transmisión de vapor de agua:** Ensayo acorde con la monografía de la USP 27 capítulo 671. Según esta farmacopea los envases sometidos a ensayo son herméticos si no hay más de 1 de los 10 envases probados que supere los 100 mg por día por litro de permeabilidad a la humedad, y ninguno exceda de los 200mg por día y por litro. Los resultados obtenidos demuestran que los envases cumplen con las especificaciones establecidas por la USP 27 capítulo 671 para la permeabilidad al vapor de agua, por tanto se consideran envases herméticos.

1.4. Agente colorante White

Cumple con las siguientes regulaciones:

- ASTM 963-96 (CTPA Child Toy Protection Act USA). Contenido máximo de ciertos metales.

- EN 71-3 1994 Part 3- Migración de ciertos elementos (from toy materials). Este estándar europeo establece los límites para metales pesados que son solubles en ácido clorhídrico 0,07 N.

- Directiva Europea de envasado y regulación CONEG. La Directiva Europea 94/62/EC afecta a los residuos de envases y a los niveles permisibles de metales pesados en el envasado. El artículo 11 incorpora los límites de la regulación americana CONEG (Coalition of Northeastern Governors). La suma de las concentraciones de plomo, mercurio, cadmio y cromo no debe exceder de 100ppm (concentración total en el color o producto final impreso). Alguna contaminación con metales pesados en materias primas es según la declaración de los dispensadores, bastante por debajo de los límites establecidos en esas regulaciones.

- **Ausencia de ftalatos:** Declaran que ninguno de estos ftalatos se ha añadido durante el proceso de fabricación y por tanto no es de esperar que aparezcan en los productos: diisonoilftalato, di (2-etilhexil)ftalato, dietilftalato, dihexilftalato, dibutilftalato, diisooctilftalato, diisodecilftalato, di-n-octilftalato, butilbencilftalato, dimetilftalato, dinonilftalato.

- **Ausencia de látex:** Declaran que el producto no contiene las siguientes sustancias: caucho (látex o goma seca), látex sintético y compuestos químicos de goma o caucho.

2. Envase SC White: Envase de polietileno de alta densidad (2 tipos de materias primas: SC1 y SC2) y el agente colorante White descrito anteriormente. Se confirma la no presencia de ftalatos.

2.1 Materia prima SC1.

El fabricante garantiza que los materiales cumplen con la normativa para materiales en contacto con alimentos. También cumple la FDA título 21, edición 2001, párrafo 177.1520 párrafo (c) punto 2; 1.

- **Declaración de conformidad:** La materia prima cumple los requisitos establecidos para la materia prima y los ingredientes usados para su fabricación según las monografías de la RFE: 3.1.3. Poliolefinas y 3.1.5. Polietileno con aditivos para envases de preparaciones parenterales y de uso oftálmico. Los productos arriba mencionados no contienen ningún material reciclado. Los ensayos específicos de los documentos mencionados arriba no los llevan a cabo los fabricantes, lo hará el transformador o el usuario. El usuario debe establecer la compatibilidad del artículo final con los productos con los que estará en contacto.

Las propiedades organolépticas del producto final pueden ser bastante diferentes al del material de partida suministrado por el fabricante, por ello no garantizan nada a ese respecto; el usuario de esta materia prima es el que debe ensayar estas propiedades. No se hacen responsables de los productos cuya composición o naturaleza sea modificada durante su manipulación o procesamiento partiendo de la materia prima que es la que está garantizada.

Los ensayos de migración se establecen en 2002/72/EC y varias regulaciones nacionales, y no los lleva acabo el fabricante; el usuario es el encargado de realizar estos ensayos. Generalmente los ensayos del producto final establecidos en una regulación se hacen bajo responsabilidad del usuario.

3. Envase SC Red: Envase de polietileno de alta densidad (materias primas de dos tipos: SC1 y SC2 como en el caso anterior) y agente colorante diferente al anterior, agente colorante Red. También se asegura la ausencia de ftalatos.

3.1 Agente colorante Red

Cumple con las siguientes normativas:

- IX recomendación de BgW concerniente a los pigmentos (Alemania).
- Resolución AP (89)1: esta resolución de la CEE hace referencia a las materias colorantes en contacto con alimentos.
- Reglamentación CONEG: Reglamentación americana referente a envases.
- Norma Jouet EN 71/3: Concerniente a juguetes.
- Directiva 94/62/CEE de envases.
- Decreto 98/638: Aplicación en el territorio francés de la Directiva 94/62/CEE.
- Directiva 200/53/CE: Concerniente a los componentes para los vehículos.
- Directiva 2002/95/CE: Concerniente a los componentes para los aparatos eléctricos.

Por otra parte, este proveedor proporciona tubos blancos de polietileno de alta densidad con tapón dosificador y tubos blancos de polietileno de baja densidad con tapón blanco con precinto (Figura nº42).

Figura nº42: Imagen de los tubos de polietileno proporcionados por el proveedor



También proporciona tarros de plástico (Figura nº43).

Figura nº43: Imagen de los tarros de plástico proporcionados por el proveedor



Comentario: Nos facilita por escrito un dossier muy completo de los tipos de envases que proporcionan con una descripción minuciosa de los materiales

empleados en su fabricación. Se profundiza en el tipo de normativa que cumplen y se hace declaración de metales pesados, declaración del uso de ciertos derivados epoxy, ausencia de ftalatos, declaración de encefalopatía bovina espongiforme (BSE); son datos proporcionados casi exclusivamente por este proveedor. Da sensación de dinamismo e interés por mejorar continuamente la calidad de los envases al poner fecha a la validez del certificado, un año, diciendo además que durante ese periodo se pueden producir cambios y en ese caso también se remitirá un nuevo certificado, con lo cual la documentación nunca estará obsoleta. Demuestran una preocupación por el medio ambiente al asegurar que los productos que suministran están elaborados con sustancias que no alteran la capa de ozono.

PROVEEDOR G

Certifican que todos los tarros de PP, tapa rosca y precinto cumplen con la ISO 15378;3 2006. Este proveedor tiene disponibles envases de plástico para acondicionar distintas formas farmacéuticas. Los polímeros plásticos empleados son PE, PP, PET y PS (Figura nº44).

Figura nº44: Imágenes de envases de plástico proporcionados por el proveedor

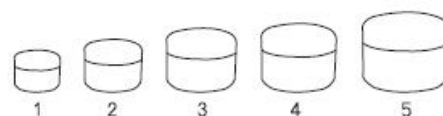


Foto	Ref.	ml	♻️	h	⊕	⌂
1	89914	5	PS	28	33	31
2	1074	15	PS	39	42	37
3	1918	50	PS	48	60	53
4	1917	100	PS	61	76	70
5	1916	200	PS	71	92	86

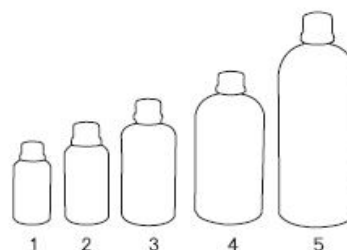


Foto	Ref.	ml	♻️	h	⊕	⌂
1	751	50	PE	74	38	28
2	752	125	PE	107	47	24
3	753	250	PE	143	58	24
4	86201	500	PE	190	65	24
5	86202	1000	PE	225	86	24

Continuación Figura nº44

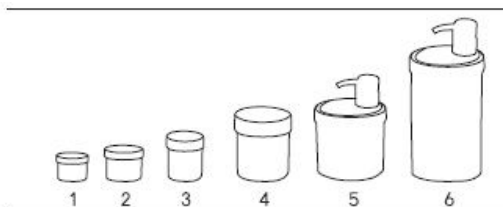


Foto	Ref.	ml				
1	1919	20	PP	29	38	38
2	1073	30	PP	37	47	47
3	1072	50	PP	55	47	47
4	1070	200	PP	80	70	70
5	6054	500	PP	132	92	Ø
6	6051	1000	PP	208	92	Ø

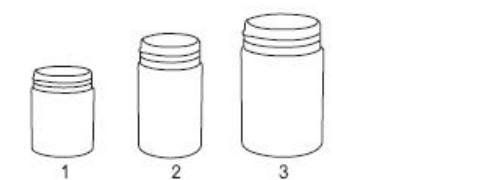


Foto	Ref.	ml				
1	1938	30	PE	50	38	22
2	1939	50	PE	68	38	22
3	1940	100	PE	77	51	33



Comentario: Ofrecen información sobre el tipo de polímero empleado en la fabricación del envase y las características físicas, pero no se hace referencia a los controles realizados.

PROVEEDOR M

Empresa que se dedica a la distribución de equipamientos para farmacia, aparatos de laboratorio, equipos de análisis y envases para fórmulas magistrales. Envases de diversos tamaños fabricados en polipropileno (PP). Este proveedor proporciona envases para el acondicionamiento de preparaciones semisólidas, en la Tabla nº47 se expone el material empleado en cada componente del envase.

Tabla nº47: Materiales que constituyen los envases que distribuye el proveedor y los colorantes empleados

ARTÍCULOS	MATERIAL	COLORANTES
ENVASES		STANDARD
1. Tapón tapa de envase	Polipropileno natural	Blanco
2. Tapa con rosca	Polipropileno natura	Rojo / blanco / verde / azul
3. Carcasa envase	Polipropileno natural	Blanco
4. Embolo	Polipropileno / polietileno	-
5.Tapa inferior émbolo	Polipropileno natural	Blanco
6. Roscador	Polipropileno natural	Blanco
Aplicador largo	Polipropileno natural	Blanco
Aplicador corto con tapón	Polipropileno natural	Blanco
Acoplador entre envases	Polipropileno natural	Blanco
Inyectores azul, amarillo, rosa	Polietileno natural	Azul, amarillo, rojo
Paleta	Polioximetileno blanco	-

Ejemplo de certificado de análisis:

Los envases y accesorios de plástico de este proveedor están fabricados exclusivamente con materiales y colorantes bajo las condiciones y especificaciones que recogidas en la Regulación sobre artículos de consumo en Alemania (04/10/92) están recomendados por la Oficina de Salud Alemana (BGA 1993) para los materiales en contacto con alimentos.

Fecha 11/05/2011

Envases: 100/140ml

Nº Lote: 6905/12

Volumen (nom./total) 100/140ml

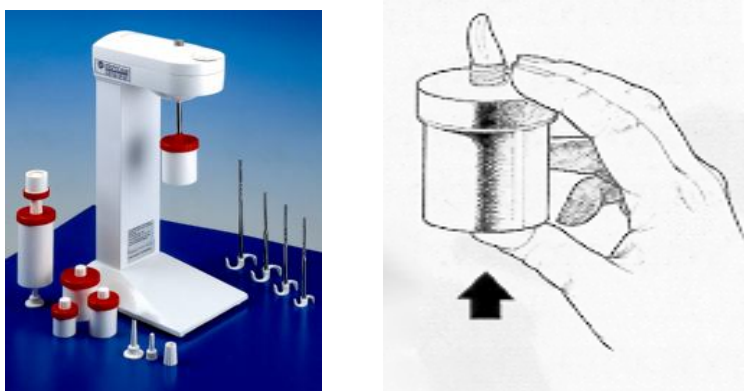
Art. Nº 348 Envases por caja: 500 uds

PZN 0702570 Envases por pack: 10 uds

- Sensibilidad a la luz: Conforme
- Contenido de partículas: Conforme
- Consistencia del color: Conforme
- Estandarización: Conforme
- Microbiología: Conforme

Fabricado bajo licencia por EGS, D-98544 Zella-Mehlis, certificado DIN EN ISO 9001.

Figura nº45: Imágenes del envase de plástico proporcionado por el proveedor



Comentario: Proporciona exclusivamente un tipo de envase de distintos tamaños y con distintas tapas según el uso (tapa normal o con un dispositivo para aplicación nasal por ejemplo). El plástico empleado para su fabricación es polipropileno y suele emplearse para el acondicionamiento de fórmulas magistrales o preparados oficinales de consistencia sólida o semisólida como los geles, pastas, pomadas y cremas. La ventaja con los típicos envases de cremas, tarros de boca ancha, es que en este caso el contacto con el medio ambiente es menor al disponer de un pequeño tapón y luego tiene una especie de émbolo para hacer que la preparación vaya subiendo por el envase a medida que la necesitamos, evitando la presencia de aire en el interior y la alteración en la estabilidad que ello puede conllevar. En el certificado de análisis hacen referencia al control microbiológico, dato que normalmente no se proporciona.

PROVEEDOR RA

Este proveedor dispone de envases de plástico fabricados principalmente con polímeros como el polipropileno y polietileno de alta densidad. Los datos proporcionados por el proveedor son meramente físicos: ml, rosca, dimensiones, altura, color y material. Disponen de un tipo de envase denominado “Airless” muy útil sobre todo cuando queremos acondicionar preparaciones con principios activos que se oxidan fácilmente.

Comentario: Presenta diferentes tipos de envases para poder adecuarlos a nuestras necesidades aunque no se indican los controles realizados ni las especificaciones que cumplen.

PROVEEDOR VI

Disponen de envases de plástico fabricados mayoritariamente con PET. Para los tubos y pildoreros es más frecuente el uso de HDPE.

- Envase cuentagotas: PET/base roscada HDPE colorante verde 2%, tetina LDPE colorante verde 2%.

- Envase PET topacio: PET topacio colorante topacio 2%; tapa precinto con gotero.

- Frasco minoxidil blanco-topacio: PET colorante blanco 2%/ pulverizador o frasco PP colorante blanco 2% con cánula de PP blanco (Figura nº46).

Figura nº46: Frasco de minoxidil



- Frasco PET topacio 24/410: PET colorante topacio 2%.

- Talqueras roll-on: Envase PP colorante blanco 2%, tapa PP o envase HDPE y bola de PP blanco (Figura nº47).

Figura nº47: Talqueras roll-on



- Tubos Turia plástico boca ancha: HDPE blanco, tapa PP blanco 2% (Figura nº 48).

Figura nº48: Tubos de plástico



- Valona plástico: Envase HDPE, obturador: LDPE, tapa PP colorante blanco 2%.
- Pildorero plástico: Envase HDPE colorante blanco, tapa PP blanco 2% (Figura nº 49).

Figura nº49: Pildorero.



- Plástico PET EVA con tapa distop: PET cristal + tapa distop.
- Plástico PET EVA con dosificador: PET cristal + tapa dosificadora.
- Plástico PET EVA con tapa distop: PET blanco + tapa distop.
- Plástico PET EVA con dosificador: PET blanco + tapa dosificadora.
- David/Helen 24/410: PET transparente o PET blanco.
- Tarro Dover: Envase PP colorante blanco 2%, tapa PP colorante blanco 2%.
- Tarro Guadiana blanco: Base PS, obturador foan y tapa PS.
- Airless: PTCA plata mate pulverizador: PP blanco.
- Airless Bon: Polipropileno natural o material polipropileno blanco (Figura nº50)

Figura nº50: Envase Airless



Comentario: Igual que el proveedor anterior.

PROVEEDOR V

Proporcionan envases de plástico topacio, traslúcido, para minoxidil, para metadona, tipo talquera, tarro de plástico blanco, plástico blanco y plástico precinto. Tubo plástico tapa clic, plástico traslúcido, plástico petaca (Figura nº51).

Figura nº51: Fotografías de envases de plástico tipo petaca, tipo talquera y tarro de plástico topacio



Comentario: No se indica el tipo de polímero plástico empleado en la fabricación de los envases ni los controles de calidad llevados a cabo. Sólo se proporcionan datos de las dimensiones y tipo de cierre.

LABORATORIO AS

Emplean para el acondicionamiento de sus especialidades envases de polietileno blanco con un tapón de rosca a prueba de manipulación que incluye un desecante para comprimidos de liberación prolongada.

Características del frasco estándar de plástico con rosca:

1. Descripción
 - General:
Frasco fabricado con polietileno de alta densidad.
Método de fabricación: Moldeo por soplado de inyección.
Los frascos se proporcionan con rosca
 - Material:
Polietileno de alta densidad, blanco, pigmentado con un concentrado que contiene dióxido de titanio.
El material cumple con los requerimientos aplicables de la FDA y/o BfArM para envases de alimentos y medicamentos.
El polietileno de alta densidad cumple con la Farmacopea Europea monografía 2.2.1.
 - Bases técnicas:
Procedimiento de muestreo y control de aceptación:
Control de atributo ISO 2859 (E)
Control de variable ISO 3951 (E)
2. Requerimientos del producto

- 2.1. Identidad: Los picos principales de absorción en un espectro IR registrado para el polietileno corresponderán a los de un espectro de referencia.
- 2.2. Aspecto: La ausencia de defectos visuales se comprueba mediante inspección visual.
- 2.3. Dimensiones: Diámetro interno, boca es el valor promedio de la determinación del diámetro en dos direcciones.
- 2.4. Otros:
Hermeticidad: pérdida máxima permitida de humedad para los frascos almacenados a 30°C y 85% HR durante dos semanas con cloruro cálcico y los tapones desecados.

Características del frasco estándar de plástico con roscas y anillo de seguridad

Es igual que el anterior con alguna salvedad:

1. Descripción
General: El tapón es proporcionado con roscas y anillo de ruptura para cierre de seguridad. El diseño permite la fijación de la cápsula desecante.
2. Requerimientos del producto
Dimensiones: Diámetro externo, diámetro de la brida de sellado, diámetro del borde de fijación.

Tapón resistente a niños, estándar, plástico con roscas y anillo de seguridad

1. Descripción
 - General:
Tapón de plástico fabricado con polipropileno.
Método de fabricación: Moldeo por inyección.
El tapón está formado por dos partes. La parte interna del tapón es proporcionada con roscas y un anillo de ruptura para cierre de seguridad. La parte externa está decorada con las instrucciones de apertura.
El diseño permite la fijación de la cápsula desecante.
 - Material:
Polipropileno blanco, pigmentado con un concentrado que contiene dióxido de titanio.
El material cumple con los requerimientos aplicables de la FDA y/o BfArM para envases de alimentos y medicamentos.
 - Bases técnicas:
Procedimiento de muestreo y control de aceptación:
Control de atributo ISO 2859 (E).
Control de variable ISO 3951 (E).
2. Requerimientos del producto

- 2.1. Identidad: Los picos principales de absorción en un espectro IR registrado para el polietileno corresponderán a los de un espectro de referencia.
- 2.2. Aspecto: La ausencia de defectos visuales se comprueba mediante inspección visual.
- 2.3. Dimensiones:
 - Tapón interno:
 - Diámetro de la brida de sellado.
 - Diámetro del borde de fijación.
 - Tapón externo:
 - Diámetro externo.
- 2.4. Otros:
 - Hermeticidad: Pérdida máxima permitida de humedad para los frascos almacenados a 30°C y 85% HR durante dos semanas con cloruro cálcico y los tapones desecados.

Cápsula de desecante que contiene gel de sílice

1. Descripción
 - General:
 - Cápsula desecante fabricada de polietileno de baja densidad.
 - Está formada por tres partes: el tapón de plástico, el desecante (gel de sílice) y un disco de cartón.
 - Las cápsulas pueden unirse a un tapón de seguridad o a un tapón resistente a niños.
 - Material:
 - Cápsula desecante fabricada con polietileno de baja densidad color blanco.
 - Desecante: Gel de sílice
 - El material cumple con los requerimientos aplicables de la FDA y/o BfArM para envases de alimentos y medicamentos.
 - Bases técnicas:
 - Procedimiento de muestreo y control de aceptación:
 - Control de atributo ISO 2859 (E).
 - Control de variable ISO 3951 (E).
2. Requerimientos del producto
 - 2.1. Identidad: Los picos principales de absorción en un espectro IR registrado para el polietileno corresponderán a los de un espectro de referencia.
 - 2.2. Aspecto: La ausencia de defectos visuales se comprueba mediante inspección visual.
 - 2.3. Dimensiones:
 - Diámetro del anillo de ruptura.
 - 2.4. Otros:
 - Peso del gel de sílice y contenido en humedad.

Tapón ensamblado estándar de plástico con roscas, anillo de seguridad y capsula desecante

1. Descripción

- General:

Tapón de plástico ensamblado fabricado con polipropileno blanco pigmentado.

Método de fabricación: Moldeo por inyección.

El tapón se proporciona con roscas y un anillo de ruptura para el cierre de seguridad. El tapón se ensambla con una cápsula de desecante que contiene gel de sílice.

- Material:

El material cumple con los requerimientos aplicables de la FDA y/o BfArM para envases de alimentos y medicamentos.

- Bases técnicas:

Procedimiento de muestreo y control de aceptación:

Control de atributo ISO 2859 (E).

Control de variable ISO 3951 (E).

2. Requerimientos del producto

2.1. Otros:

Todas las demandas se encuentran en dos especificaciones de acondicionamiento para el tapón y para la cápsula desecante.

Frascos de polietileno de alta densidad

- Descripción: Frascos de polietileno de alta densidad, blancos, con cierres de polietileno de baja densidad.

- Especificaciones de calidad:

Apariencia.

Diámetro interno.

Diámetro externo.

Test de sellado (cierre).

Diámetro externo de la corona.

Altura sin tapón.

Comentario: Según la información proporcionada por este laboratorio parece darle mucha importancia al cierre o tapas de los envases describiendo detalladamente varios de ellos: envase con rosca y anillo de seguridad, tapón resistente a niños, cápsula de desecante que contiene gel de sílice, tapón ensamblado estándar de plástico con rosca, anillo de seguridad y cápsula desecante. Se especifica que para comprimidos de liberación prolongada se usa un envase de polietileno blanco con un tapón de rosca a prueba de manipulación que incluye un desecante.

LABORATORIO GR

Acondicionan sus especialidades farmacéuticas en bolsas de PVC que cumplen la RFE, apartado de envases para soluciones acuosas para infusión intravenosa, además de la USP. Las bolsas de polipropileno cumplen la Farmacopea Europea apartado de envases y cierres para preparaciones de uso parenteral y oftálmico.

Este laboratorio de medicamentos inyectables comprueba la compatibilidad del medicamento con el material del envase (PVC, vidrio, etc) basándose en lo establecido en "Handbook on injectable drugs" 10 th Edición. Lawrence A. Trissel.

Información experimental, proporcionada por el laboratorio, sobre interacciones de ciertos principios activos con el envase:

Sorción de medicamentos en plásticos (PVC): Aldesleukin (interleucina-2), amiodarona, calcitriol, carmustina, ciclosporina (extracción de DEHP en envases de PVC), clonazepam, clorometiazol, clorpromacina, diazepam, diltiazem, docetaxel (el excipiente empleado es polisorbato 80 que extrae el DEHP del PVC), droperidol, etoposido (el excipiente empleado es polisorbato 80 que extrae el DEHP del PVC), fentanilo, filgastrim (se aconseja añadir albumina al 0,2% para evitar problemas de sorción), heparina, insulina (sorción en PVC, polietileno, poliolefinas, vidrio), interferon alfa 2-B (se añade albumina para disminuir la adsorción), isosorbida dinitrato, lorazepam (en solución glucosada al 5%, solución de cloruro sódico 0,9% y especialmente en Ringer lactato), miconazol, midazolam (cuando pH=7), nitroglicerina (no adsorción en vidrio, polietileno o polipropileno), paclitaxel (el excipiente usado, cremophor, extrae DEHP del PVC), propofol, tacrolimus (se recomienda polietileno, polipropileno o vidrio), teniposido (el excipiente usado, cremophor, extrae DEHP del PVC), uroquinasa, warfarina (sorción acentuada en presencia de glucosa 5% en solución).

- Para evitar estos problemas de sorción se recomienda usar vidrio, polietileno o polipropileno. Mejor vidrio y poliolefinas.

- Los problemas de sorción en el PVC se ven favorecidos por el aumento de pH en el proceso de tamponamiento:

- pH 7,4 clorpromacina
- pH neutro diltiazem
- pH 9 alcalino fentanilo
- pH 7 midazolam

- Diferente sorción en glucosada 5%, cloruro sódico 0,9%, con Ringer lactato, aumenta la pérdida en el caso del droperidol.

- Si el excipiente usado es polisorbato 80, extrae cantidades variables de DEHP del PVC: Etoposido, docetaxel.

- Si el excipiente usado es cremophor EL, extrae cantidades variables de DEHP del PVC: Paclitaxel, teniposido.

- Factores que influyen en la extracción de DEHP del PVC: Tiempo de exposición, superficie de envase, etc.

- Se aconseja añadir albúmina para disminuir los procesos de absorción: Interferon alfa 2B, filgastrim.

Comentario: Es muy valiosa la información experimental que nos proporciona el laboratorio sobre la posible interacción de ciertos principios activos al ponerlos en contacto con el envase de plástico, ofreciendo alternativas para evitar ese problema. Información muy completa.

LABORATORIO P

Algunos ejemplos de los materiales utilizados en sus productos, los cuales dependen de la forma de presentación, son los frascos de polipropileno y tapas fabricadas con cápsulas de aluminio con junta de PVC, polietileno. En la Tabla nº48 se exponen los análisis realizados a estos envases.

Tabla nº48: Ejemplos de análisis, materiales sobre los que se realizan y las unidades de expresión de sus especificaciones.

Análisis	Materiales	Unidades de expresión de las especificaciones
Descripción física	Todos los materiales	Cumple / No cumple
Espesor	Aluminio, Poliamida, PVC	Micras
Identificación IR	PVC	Cumple / No cumple
Estiramiento	PVC	Cumple / No cumple

Comentario: No proporciona información sobre el tipo de normativa que cumplen sus envases, no sabemos si cumple Real Farmacopea Española, USP o cualquier otra normativa de reconocido prestigio.

LABORATORIO R

Laboratorio farmacéutico español de medicamentos genéricos, con un amplio vademécum compuesto por más de 60 principios activos, que se comercializan en más de 150 presentaciones diferentes. Dispone de un método validado en los procesos de fabricación de sus medicamentos, atendiendo a las especificaciones establecidas por la Organización Mundial de la Salud en la normas de buena fabricación (GMP). Al ser una compañía de genéricos, los materiales de

acondicionamiento utilizados son ampliamente conocidos en la industria farmacéutica. Siempre se solicita a los proveedores de los envases: Información técnica de los materiales relativa a su composición, tabla de especificaciones que deben cumplir, métodos de control utilizados y certificados de análisis. Los proveedores certifican cumplimiento con RFE y directivas europeas relacionadas con el material de acondicionamiento: 90/128/EC; 94/62/EC; 94/42/EC; 78/142/EEC; certificados de aceptación para uso en contacto con alimentos de la FDA y certificado del contenido en metales pesados.

Por otro lado, los fabricantes del producto terminado realizan una identificación de los envases cuando se reciben; los métodos de control están incluidos en los correspondientes procedimientos normalizados de trabajo que son seguidos en el trabajo diario. Se realiza la correspondiente analítica y se emiten los certificados de análisis para comprobar si son aceptables o no. Toda la información necesaria debe ser estudiada en función del material de que se trate.

Comentario: A pesar de que se pide mucha información a los proveedores y fabricantes del envase, se realizan controles en la recepción usando espectrofotómetro IR. Se tienen establecidas especificaciones de materiales. Métodos de control establecidos en procedimientos normalizados de trabajo.

LABORATORIO RO

Comercializa productos específicos para el tratamiento de diversas enfermedades. El tipo de envases empleado para acondicionar sus especialidades farmacéuticas son botes de polietileno de alta densidad. El colorante usado es óxido de titanio y las tapas son de polipropileno con cierre resistente a niños. Botes cuadrados con etiqueta y prospecto tipo mochila.

Identificación: Se emplea el IR para confirmar el tipo de material que constituyen los botes. Identificación de polietileno de alta densidad acorde con la norma ASTM método D-1505.

Transmisión de la luz: Se emplea el método de ensayo descrito en la Real Farmacopea Española.

Contenido en óxido de titanio 2-4%: USP <661>. Determinación de óxido de titanio por cenizas.

Comentario: El laboratorio es reacio a difundir información sobre los envases utilizados para acondicionar sus especialidades, se habla de “información confidencial”. Se supone que se realizan, entre otras, pruebas de identificación cuando llega el envase al laboratorio y los defectos serán establecidos por la central.

LABORATORIO S

Este laboratorio además de especialidades farmacéuticas, comercializa preparados de dermocosmética, dietética, y fitoterapia. Emplea envases de PET, polietileno de alta y baja densidad y vidrio como material de acondicionamiento para las especialidades farmacéuticas que elaboran. En la recepción del material, las determinaciones que se realizan principalmente son las siguientes:

- Identificación del material: Controles usando espectrofotómetro IR.
- Control dimensional: Altura, diámetro, diámetro rosca, diámetro obturación.
- Volumen, peso y funcionalidad.

Por otro lado, a nivel de control en proceso, es decir durante la fabricación de los medicamentos, se realizan pruebas de estanqueidad.

Comentario: También realizan ensayos al envase una vez que llega al laboratorio, junto con otras pruebas realizadas durante el proceso de fabricación.

LABORATORIO P-G

El laboratorio proporciona el siguiente documento representativo de las pruebas a las que son sometidos los envases proporcionados por el correspondiente fabricante. Se realiza plan de muestreo, nivel: MILSTD 105D, normal.

Controles realizados a los frascos

- Inspección por atributos:

1. Defectos críticos. NCA 0,065%

CONFORME: unid. // NO CONFORME: unid.

Plano de boca no acabado

Partículas en el interior del envase, polvo o infundidos

Rebasas o exceso que imposibiliten el capsulado del tapón

Perdidas de dimensiones del envases. Envase fuera de tolerancia

Falta de estanqueidad del envase

Pérdida de estabilidad del envase

Color diferente al patrón

2. Defectos mayores. NCA 1,5%

CONFORME: unid. // NO CONFORME: unid.

Burbujas o marcas superiores a 2mm²

Hilos en el cuerpo

Zona cristalina de apariencia opaca en paredes del envase 2mm²

Piel de naranja en las paredes del envase

3. Defectos menores. NCA 6,5%

CONFORME: unid. // NO CONFORME: unid.

Burbujas o marcas inferiores a 2 mm

Pequeños hilos

- **Inspección por variables:** Peso, altura, diámetro del frasco, altura de la rosca, diámetro exterior de la boca, volumen, diámetro de la rosca, color.

Boletín de análisis de las botellas de polietilentereftalato

Color: Según especificaciones

Burbujas: No presenta

Rebabas: No presenta

Hilos: No presenta

Dimensiones: Según especificaciones

Carga vertical: Según especificaciones

Acetaldehído: < 50ppm

Controles realizados a los botes empleados para acondicionar las preparaciones laxantes de las que dispone el laboratorio

- **Inspección por atributos:**

1. Defectos críticos. NCA 0,25%

CONFORME: unid. // NO CONFORME: unid.

Poros, agujeros que produzca pérdida de producto

Capacidad total menor de lo especificado

Material incorrecto

Boca obstruida, dimensión errónea que impida acoplar la tapa

Texto incorrecto, ilegible de forma total o parcial y que perjudique una correcta identificación del producto

Número de código nacional incorrecto

Suciedad no limpiable

2. Defectos mayores. NCA 1,5%

CONFORME: unid. // NO CONFORME: unid.

Inclinaciones en los frascos que puedan interferir en el llenado

Capacidad total incorrecta

Peso fuera de especificaciones

Colores erróneos

Paredes abolladas o hundidas que afecten la capacidad o que alteren la apariencia del frasco

Impresión defectuosa

Acabado irregular

Suciedad, grasa o polvo fácilmente perceptible

Defectos menores. NCA 6,5%

CONFORME: unid. // NO CONFORME: unid.

Pequeñas manchas de tintas o motas

Botes ligeramente sucios

- Inspección por variables: Peso, altura, diámetro exterior, diámetro interior, capacidad, color, textos.

Controles realizados a las tapas

- Inspección por atributos:

1. Defectos críticos. NCA 0,25%

CONFORME: unid. // NO CONFORME: unid.

Diámetro fuera de límites

Roturas

2. Defectos mayores. NCA 1,5%

CONFORME: unid. // NO CONFORME: unid.

Gran deformidad de la tapa

Giro defectuoso

Peso fuera de las especificaciones

Color erróneo, suciedad, grasa o polvo fácilmente perceptible

Acabado irregular

3. Defectos menores. NCA 6,5%

CONFORME: unid. // NO CONFORME: unid.

Ligera suciedad

- Inspección por variables: Peso, diámetro exterior diámetro interior, cierre, giro, color.

Envases de PVC

- Inspección por atributos:

1. Defectos críticos. NCA 0,25%

CONFORME: unid. // NO CONFORME: unid.

Dimensiones incorrectas de la bobina

Producto equivocado

Rugosidades, dobleces, alteraciones, manchas, suciedad

2. Defectos mayores. NCA 1,5%

CONFORME: unid. // NO CONFORME: unid.

Tonalidad
Telescopía por arrollamiento irregular o flojo
Núcleo suelto o flojo
Núcleo sobresaliente
Espiras pegadas, canto corte irregular
Señalización incorrecta de empalmes
Número de bobinas con empalme fuera tolerancia

3. Defectos menores. NCA 6,5%

CONFORME: unid. // NO CONFORME: unid.
Rebabas de los bordes de las láminas

- **Inspección por variables:** Gramaje, espesor, ancho bobina, diámetro bobina, diámetro mandril, estabilidad dimensional.

Comentario: La información proporcionada por este laboratorio se centra fundamentalmente en el tipo de control que se realiza a los envases, tipo de defectos valorados.

A continuación se refleja en una tabla (Tabla nº49), un resumen de la información proporcionada por los fabricantes, proveedores y laboratorios consultados. Se indica el tipo de plástico empleado, los ensayos realizados e información adicional que proporcionan.

Tabla nº49: Información proporcionada por fabricantes, proveedores de envases de plástico y laboratorios farmacéuticos

FABRICANTE / PROVEEDOR LABORATORIO	TIPO DE PLASTICO	ENSAYOS / CARACTERISTICAS
FABRICANTE AP	Fabrican envases de LDPE, HDPE, PP, PET, PETG, PC, COC, Nylon 6, PEN	Las resinas empleadas cumplen la normativa establecida para contacto con alimentos. Describe las características generales de los polímeros usados, además de la forma de esterilización
FABRICANTE BG	Fabrican envases de LDPE, HDPE	Certificación del producto sobre las bases EN DIN 46001. Cierre resistente a la apertura por parte de niños
FABRICANTE GE	Fabrican envases PET y de poliolefinas	Cumplen normas ASTM, DIN, BS e ISO. Proporciona información del comportamiento de los plásticos frente a ciertas sustancias y unas tablas de la compatibilidad del PET
FABRICANTE JM	Fabrican envases de LDPE, HDPE, PP, PVC, PET	Los envases cumplen RFE. Cumplen la normativa establecida para contacto con alimentos. Cumple normas DIN, UNE ASTM
FABRICANTE MHP	Fabrican envases de LDPE, HDPE, PP, PVC, PET.	No se describen los ensayos
FABRICANTE N	Fabrican envases de LDPE, HDPE, PP	Los envases cumplen RFE. Proporcionan envases con evidencia de apertura, también con tapas a prueba de niños. Además se podría incorporar una sustancia desecante al tapón en caso necesario
FABRICANTE PB	Fabrican envases de PP y PS	Las resinas empleadas cumplen la normativa establecida para contacto con alimentos. Solo fabrica envases para medicamentos administrados por vía oral

Continuación de la Tabla nº49

FABRICANTE / PROVEEDOR LABORATORIO	TIPO DE PLASTICO	ENSAYOS / CARACTERÍSTICAS
FABRICANTE RP	Fabrican envases de HDPE, el tapón suele ser de LDPE o PP	Fabricación acorde con las GMP e ISO 9001. Proporcionan envases con evidencia de apertura, también con tapas a prueba de niños. Además se podría incorporar una sustancia desecante al tapón
FABRICANTE SPP	Fabrican envases de HDPE	Cumple USP y directiva de plásticos en contacto con alimentos. FDA-DMF tipo III. Envases con un cierre que puede ser fácilmente abierto por personas que tienen la destreza limitada, envases con desecantes, a prueba de niños y con evidencia de apertura. Certificado ISO 9001
FABRICANTE TE	Envases de LDPE, HDPE, PP, PVC, PET	No se describen los ensayos. ISO 9002 Buenas Prácticas de Manufactura
PROVEEDOR A	Envases de PS o HDPE con obturador de polietileno	No se describen los ensayos. Proporciona una lista con las incompatibilidades de algunas sustancias con plásticos
PROVEEDOR CO	Envases PET y otros	No se ha podido encontrar información.
PROVEEDOR ECF	Envases PET, HDPE y tapas de PP.	No se describen. Certificado ISO 9001
PROVEEDOR F	Envases de LDPE, HDPE, PP, PVC y PET	Cumple RFE Cumplen la normativa establecida para contacto con alimentos. Declaración de metales pesados. Declaración del uso de ciertos derivados epoxy. Declaración del ozono. Declaración de encefalopatía bovina espongiforme. Ensayo de transmisión de la luz. Transmisión de vapor de agua. Ausencia de látex. Ausencia de ftalatos. Se describen todos los ensayos realizados a la materia prima y los colorantes empleados
PROVEEDOR G	Envases de PP	Información más detallada del proveedor en el apartado de envases de vidrio

Continuación de la Tabla nº49

FABRICANTE / PROVEEDOR LABORATORIO	TIPO DE PLÁSTICO	ENSAYOS / CARACTERÍSTICAS
PROVEEDOR M	Envases de PP	Especificaciones recogidas en la regulación sobre artículos de consumo en Alemania. Sensibilidad a la luz. Contenido de partículas. Consistencia de color. Estanqueidad. Microbiología
PROVEEDOR RA	Polipropileno y polietileno de baja densidad	No se definen
PROVEEDOR VI	PET, PP, HDPE	No se definen. Proporcionan un envase Airless muy adecuado para las preparaciones que se alteran por el contacto con el aire
PROVEEDOR V	No se define	No se define
LABORATORIO AS	Envases de polietileno con tapón a rosca a prueba de manipulación que incluye un desecante para comprimidos de liberación prolongada.	Cumple RFE y la normativa establecida para contacto con alimentos. De cada tipo de envase usado hacen una descripción completa y se definen los requerimientos
LABORATORIO GR	Bolsas de PVC y de polipropileno	Cumple RFE. Proporciona información experimental sobre interacciones de ciertas sustancias con el envase
LABORATORIO P	Envases de PP, PVC	Descripción física Espesor. Identificación IR. Estiramiento. No proporcionan información sobre el tipo de normativa que cumplen.
LABORATORIO R	Recipientes de plástico para comprimidos efervescentes. No se especifica el material	Cumple RFE. Cumplen la normativa establecida para contacto con alimentos. Contenido en metales pesados. Identificación IR. Métodos de control establecidos en Procedimientos Normalizados de trabajo

Continuación de la Tabla nº49

FABRICANTE / PROVEEDOR LABORATORIO	TIPO DE PLÁSTICO	ENSAYOS / CARACTERÍSTICAS
LABORATORIO RO	Envases HDPE, tapas de PP y colorante óxido de titanio	Identificación IR. Transmisión de la luz. Contenido en óxido de titanio. Cierre resistente a manipulación por niños
LABORATORIO S	Envases PET, HDPE y LDPE	Identificación del material. Control dimensional. Volumen, peso y funcionabilidad
LABORATORIO PG	Envases PET y de PVC	Inspección por atributos: defectos críticos, defectos mayores, defectos menores. Inspección por variables. El laboratorio proporciona las características que se van a evaluar

LDPE: Polietileno de baja densidad, HDPE: Polietileno de alta densidad, PE: Polietileno, PVC: Policloruro de vinilo, PP: Polipropileno, PET: Polietilentereftalato, PETG: Polietileno glicol de etileno copoliéster modificado, PC: Policarbonato, COC: Copolímero de olefina cíclica, PEN: Naftalato de polietileno, PS: Poliestireno.

ELASTÓMEROS

FABRICANTE EW

Fabricante de cierres elastómeros, ofrece una amplia gama de elastómeros de formulaciones específicas con propiedades físicas y químicas que mejoran la eficacia del producto final. Muchos de estos productos cumplen con los estándares europeos, japoneses y de la Farmacopea de Estados Unidos. También fabrican viales de vidrio borosilicatado de tipo I, empleado para productos líquidos o liofilizados, y algunos envases de plástico. Este fabricante elabora polímeros básicos para la formulación de elastómeros:

Isopreno sintético: El equivalente sintético del caucho natural que deriva de petro-químicos.

Butilos y butilos halogenados: Baja posibilidad de producir migraciones, siendo muy adecuados para formulaciones líquidas, liofilizados en polvo seco y preparaciones que requieren protección frente al oxígeno y la penetración de la humedad.

Etileno-Propileno-Dieno-Monomeros (EPDM): Para el uso en soluciones acuosas con alto valor de pH. Dependiendo del método de esterilización, EPDM es usado en productos con un pH de 10 o superior.

Siliconas: Alta calidad, bajo nivel de migraciones. Empleado en casos en que se requiera resistencia a altas temperaturas o ciclos de esterilización.

Nitrilos: Un polielastómero sintético empleado para el uso con soluciones oleosas. Los nitrilos tienen una alta resistencia a algunos solventes.

Cauchos naturales: Usado principalmente para contener líquidos acuosos en un rango de pH entre 4 y 7,5. Su principal ventaja es que es posible para aplicaciones multidosis.

Elastómeros termoplásticos: Se perforan como los cauchos, no requiere agentes de vulcanización y pueden moldearse con precisión. Las ventajas incluyen la limpieza y bajas migraciones.

El Santoprene® es uno de los cauchos termoplásticos más utilizados. Se trata de un material que ha sido sometido por completo a procesos de vulcanización. El procesamiento del Santoprene® es prácticamente igual que el de cualquier otro producto plástico, con la diferencia de que éste no pierde las propiedades de elasticidad y durabilidad que el caucho original que lo compone. El Santoprene® es un material plástico muy utilizado en zonas con climas extremos, muy cálidos o muy fríos, debido a su resistencia y a su larga vida útil sin que las condiciones climatológicas lo afecten demasiado. El caucho Santoprene® cumple con la ISO 10993 y la clase VI de la USP (United States Pharmacopea). Los productos cumplen los estándares de la Real Farmacopea Española, Farmacopea Japonesa y USP.

Comentario: Buena calidad de los elastómeros al cumplir las normas de las principales farmacopeas y amplia variedad de productos fabricados, lo cual indica que puede servir para acondicionar formulaciones de diferente naturaleza.

FABRICANTE WPS

El avanzado diseño y tecnología del elastómero son la clave para fabricar tapones que garanticen la integridad de los envases y los sistemas de administración de preparaciones medicamentosas. Este fabricante emplea la película de barrera FluroTec® que puede ayudar a proteger los fármacos contra la contaminación al reducir la interacción entre el tapón y la preparación medicamentosa, es una película de fluorocarbono con una característica única de baja energía superficial que ayuda a evitar la aglutinación de los tapones durante la esterilización por autoclave y ayuda a prevenir que los tapones se adhieran a los estantes de la cámara de liofilización. Esta película de barrera ayuda a reducir el riesgo de pérdida de producto por contaminación, logra lubricidad sin aceite de silicona, mejora el alineamiento de las líneas de llenado y protege la vida útil de los fármacos envasados. Además ofrece una barrera contra los extraíbles y mejora la integridad del sello, importantes beneficios para mantener la potencia máxima de un fármaco. Los tapones bajos en humedad y en extraíbles son especialmente adecuados para los productos liofilizados.

Los tapones procesados Westar® se entregan listos para esterilizar o listos para usar, lo que abrevia el tiempo de preparación y eleva la eficiencia. Juntos, FluroTec® y Westar® ofrecen seguridad, velocidad y simplicidad.

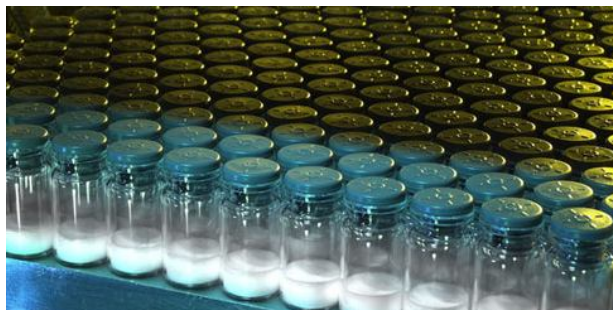
Los tapones LyoTec™ tienen la ventaja comprobada de no adherirse a las placas de presión de las cámaras de liofilización. Los fabricantes farmacéuticos que usan estos tapones pueden evitar el riesgo de pérdida de producto y pérdida de tiempo.

Los productos VeriSure de este fabricante permiten a las empresas acelerar las pruebas de extraíbles para calificar un sistema de envase y cierre de productos farmacéuticos. Incluyen un certificado de análisis que identifica los extraíbles, las especificaciones y la cantidad de los extraíbles para cada lote de componentes.

El revestimiento B₂ de este fabricante se aplica a los tapones elastómeros para mejorar la facilidad de maquinado en la línea de llenado. También ayuda con la reducción de la cantidad de partículas, el asentamiento de los tapones y la inserción en los viales. El B₂ se usa normalmente en combinación con la película FluroTec® para brindar una respuesta, sin aceite de silicona, a los desafíos de la lubricación.

FluroTec®, Westar® y LyoTec™ son marcas comerciales registradas por este fabricante en los Estados Unidos. En la Figura nº52 se muestra el material de acondicionamiento elaborado por este fabricante.

Figura nº52: Imagen de los viales con sus correspondientes tapones elaborados por el fabricante



Comentario: Proporciona elastómeros de gran calidad que se complementa con el uso de la película de barrera FluroTec® que les proporciona numerosas ventajas. Es muy interesante y útil que el propio fabricante proporcione un certificado de análisis que identifica los posibles extraíbles, en la mayoría de los casos es el laboratorio que va a poner en el mercado la especialidad farmacéutica el que tiene que asumir la valoración de la compatibilidad del envase con el medicamento y la posibilidad de la migración de sustancias desde el envase a la preparación medicamentosa que alberga. Disponer de esta información facilitará la labor del laboratorio farmacéutico.

FABRICANTE HP

Es un fabricante mundial de caucho, cierres de aluminio y tapas de plástico para envases farmacéuticos de medicamentos y productos de diagnóstico. Disponen de cinco plantas de componentes de goma y cuatro plantas de aluminio y tapas de plástico en Europa y los Estados Unidos. Además fabrican distintas partes de las jeringas precargadas, como los émbolos de caucho sintético, sin látex.

Comentario: Tienen disponibles distintos tamaños, pero no se especifican los estándares de calidad seguidos en la fabricación de jeringas precargadas.

LABORATORIO APh

Este laboratorio describe las características de los elastómeros que utiliza para el acondicionamiento de las formas farmacéuticas que prepara. Como elastómero base emplean caucho clorobutilo, como sustancia de carga el kaolin calcinado, como agente de vulcanización el óxido de zinc y el colorante usado es una asociación de carbón negro con óxido de titanio. Se puede esterilizar en autoclave y con óxido de etileno. Se declara que no contiene 2MCBT, nitrosaminas ni caucho natural.

En cuanto a las especificaciones del caucho, cumple Farmacopea Europea 3.2.9., ISO 8871, USP <381>, Farmacopea Japonesa.

Ensayos: Espectro UV e IR según Farmacopea Europea y el IR también según la ISO 8871. Citotoxicidad según la USP.

Análisis según la Farmacopea Europea

- Propiedades químicas: Opalescencia, coloración, acidez o alcalinidad, absorbancia, sustancias reductoras, metales pesados, zinc soluble, amonio, residuo de evaporación y sulfuros volátiles.
- Propiedades funcionales: Penetrabilidad, fragmentación y auto-obturación.

Análisis según la norma ISO 8871

- Identificación: Densidad, cenizas, espectro UV, espectro IR.
 - Propiedades químicas: Sustancias reductoras, metales pesados, amonio, halogenuros, acidez o alcalinidad, residuo de evaporación, sulfuros volátiles, zinc, conductividad, turbidez.
 - Propiedades físicas: Dureza (Shore A)*, resistencia a la esterilización por vapor
- *Valor definido por la norma ASTM D2240.

Comentario: Los análisis realizados son muy exhaustivos, se sigue lo propuesto por Farmacopea Europea y la norma ISO 8871. También es muy completa la descripción de la composición de los tapones que usan en sus especialidades farmacéuticas.

En general, los datos obtenidos nos confirman que los controles realizados a los elastómeros empleados en la fabricación de envases de medicamentos, son bastantes exhaustivos. Se tienen en cuenta tanto lo pautado por las farmacopeas de reconocido prestigio, como las normas ISO que desarrollan estándares internacionales para facilitar el comercio internacional.

En la Tabla nº50 se indican las especificaciones que cumplen los elastómeros proporcionados por los fabricantes, proveedores que los proporcionan, además de los laboratorios que los usan para acondicionar sus especialidades.

Tabla nº50: Especificaciones que cumplen los fabricantes de elastómeros sometidos a estudio y un laboratorio que los usa para acondicionar sus especialidades.

FABRICANTE / PROVEEDOR / LABORATORIO	ENSAYOS / CARACTERÍSTICAS
FABRICANTE EW	<p>Los productos cumplen los Standard de la Farmacopea Europea, japonesa y USP</p> <p>El caucho santoprene® cumple con la ISO 10993 y la clase VI de la USP</p>
FABRICANTE WPS	<p>Los productos cumplen las especificaciones de la Farmacopea Europea, japonesa y USP</p>
FABRICANTE HP	<p>No se indica el material empleado en la fabricación ni los ensayos realizados</p>
LABORATORIO APh	<p>El caucho empleado cumple Farmacopea Europea 3.2.9., ISO 8871, USP <381>, Farmacopea Japonesa</p> <p>Ensayos: Espectro UV e IR según FE y el IR según la ISO 8871. Citotoxicidad según la USP</p>

ENVASES DE METAL

A continuación se detalla la información proporcionada por fabricantes, proveedores y laboratorios que emplean envases constituidos esencialmente por metales, como es el caso de los blíster, tubos de aluminio, sobres, envases para supositorios u óvulos y por otra parte los aerosoles.

A. Fabricantes, proveedores y laboratorios de blíster, tubo de aluminio, sobres y envases para supositorios u óvulos

FABRICANTE AP

La amplia gama de envases farmacéuticos que fabrica abarca laminados para aplicaciones tales como blíster, sobres o envases para supositorios. Protegen los productos de la humedad, la luz y el oxígeno. Todos los envases tipo blíster satisfacen los requerimientos del sector para la óptima protección de una amplia gama de especialidades farmacéuticas. También incluyen blíster con sistemas para despegar o presionar, blíster resistentes a niños y soluciones para evitar las falsificaciones de medicamentos. Envases muy adecuados para comprimidos efervescentes. Todos los blíster cumplen con los requisitos reglamentarios de Farmacopea Europea y Códigos de Regulaciones Federales (Code of Federal Regulations) de EE.UU.

Los materiales empleados en la fabricación de los blíster son los siguientes: PVC/Aclar®, PP/COC/PP, PVC/PVDC, tal y como se presenta en la Figura nº53.

Figura nº53: Imagen de distintos tipos de blíster elaborados por el fabricante



Comentario: Disponen de estructuras o laminados en varios calibres con lo cual será más sencillo seleccionar el tipo de envase más adecuado según las necesidades del medicamento que queramos acondicionar. Ofrecen una óptima protección de los productos para aplicaciones farmacéuticas y además evitan las posibles consecuencias de la falsificación de medicamentos como son los riesgos para la salud del consumidor.

FABRICANTE C

Dispone de una amplia gama de productos y servicios a clientes internacionales para la industria alimentaria, farmacéutica y las industrias de automoción. Los productos proporcionan una óptima protección frente al oxígeno, la luz y humedad. Provee al mercado de una amplia gama de hojas lacrables a una película adicional como PVC, PVC cubierto pVdC y los PP, el poliéster, COC's y otros, se producen distintas estructuras laminares incluso resistentes a niños.

A partir de la lámina de aluminio fabrica envases como blíster, sobres y envases para supositorios de varios calibres y diversos materiales.

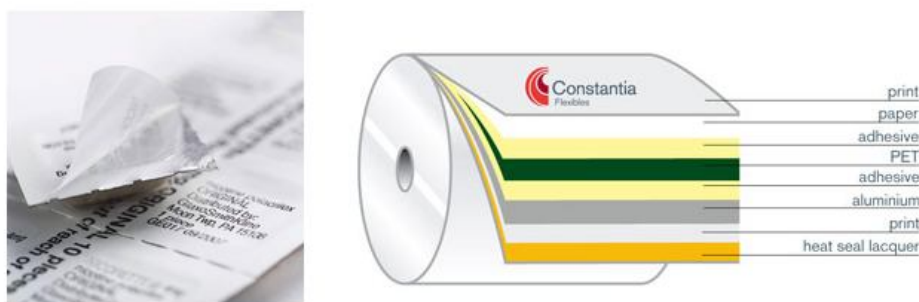
- **Blister tapas de lámina de aluminio y cuerpo de material plástico:** Se trata de lámina de aluminio de diversos calibres con PVC, PVDC recubierto de PVC, PP (Figura nº54).

Figura nº54 : Imagen del blister y lámina de aluminio



- **Blister resistente a niños:** Las exigencias que deben cumplir los blíster destinados a contener medicamentos son hoy el centro de una polémica en Estados Unidos, ya que en este país existe un protocolo nacional diseñado para la fabricación de envases de medicamentos, los que deben resultar difíciles de ser abiertos por niños (“a prueba de niños”). Este protocolo resulta igualmente exigente para los frascos que para los blíster, o envases de dosis unitarias, situación que ha llevado a la industria farmacéutica a optar por los frascos (con tapas “resistentes a los niños”), abaratando costes.

Figura nº 55: Imagen del blister resistente a niños



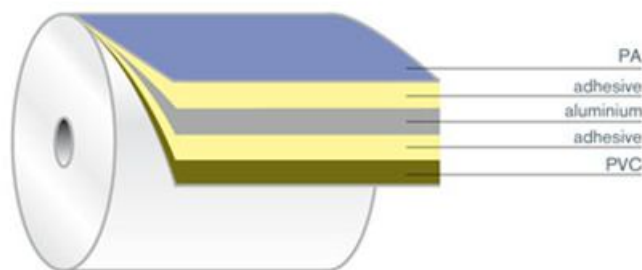
Composición del material:

- Papel - PET - aluminio - laca de sellado térmico
- Aluminio - PET - aluminio
- Papel - aluminio - laca de sellado térmico
- PET - aluminio - laca de sellado térmico
- Aluminio - PET - laca de sellado térmico

Sistemas de apertura: Por presión rompiendo la lámina de aluminio o despegando la lamina de aluminio.

- **Coldform:** Tipo de blister resistente a la humedad, luz y gases (Figura nº56).

Figura nº56: Imagen del blister coldform

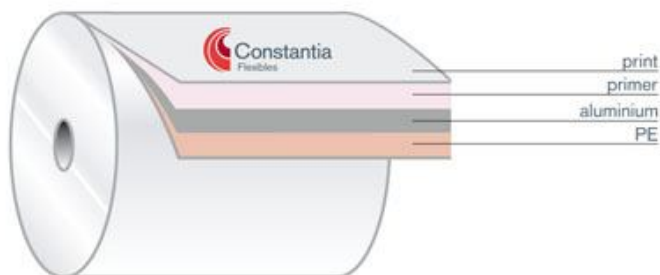


Composición del material:

- PA - aluminio - PVC
- PA - aluminio - PP
- PA - aluminio - PE
- PVC - PA - aluminio - PVC
- PP - PA - aluminio - PP
- PA - aluminio - laca de sellado térmico

- **Envases de aluminio para supositorios:** Proporciona una excelente barrera.

Figura nº57: Imagen de envases de supositorios



Composición del material:

- Paquete de tiras: Aluminio-PE
- Supositorio de aluminio: Aluminio-PE, PA-aluminio-PE
- **Sobres para granulados:** Proporciona una excelente barrera frente a luz, oxígeno y humedad (Figura nº58).

Figura nº58: Imagen de los sobres para granulado



Comentario: Este fabricante ofrece distintos materiales a elegir según las necesidades de protección que necesite la preparación que vamos a acondicionar. También nos permite seleccionar un determinado tipo de blíster resistente a niños. Se describe bien la composición del “paquete de aluminio”. Los parámetros de calidad que emplean son los adecuados.

FABRICANTE HI

Empresa dedicada a la producción de películas basadas en resinas de polímeros de flúor y poliamidas con propiedades de barrera frente al agua y el oxígeno. Diversas industrias utilizan estos productos (Aclar®, Aegis®, Aclon®), para el acondicionamiento de medicamentos.

Fabrica un tipo de lámina registrada por ellos llamada Aclar® (polímero fluorado) del que describe sus características y ventajas:

- Material ideal para blíster y envases médicos
- Film transparente con una alta protección frente a la humedad
- Bioquímicamente inerte y termomoldeable
- Libre de plastificantes y estabilizantes

Este tipo de material es adecuado para la industria farmacéutica. Aclar® es transparente y proporciona protección frente a la humedad 10 veces superior a la ofrecida por otros films transparentes como el PVC y el polipropileno. Es muy útil para medicamentos que se alteran fácilmente con la humedad. Su protección frente a la humedad hace posible la comercialización de los medicamentos por todas las zonas

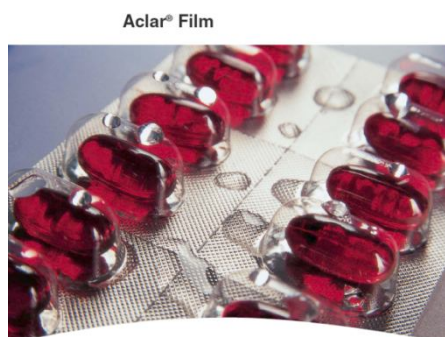
climáticas, incluyendo la zona 4 (tropical). De hecho, se realizan ensayos acelerados en condiciones de 40°C-75% HR y con los requerimientos de la zona 4. La transparencia del film permite una fácil identificación del producto y de la dosis. La inercia química del film hace que no se altere el sabor o gusto de los productos.

Las láminas Aclar® laminan bien con una variedad de sustratos incluidos el PVC, PETG y PP; se puede termomoldear bien con el equipo convencional de envase blíster.

El fabricante puede realizar los ensayos de los envases bajo las condiciones de estabilidad establecidas por las ICH antes de alcanzar la fase III en los ensayos de la FDA. Aclar® fluoropolímeros cumple con la regulación de la FDA # 21 CFR 177.1380, Drug Master File # 1578.

El film Aclar® es un excelente sustituto de las láminas de aluminio en envases flexibles donde la transparencia y las propiedades barrera sean importantes (Figura nº 59).

Figura nº59: Fotografía de la lámina Aclar®



Se pueden elegir las características exactas que se necesitan pues existen varios tipos de la película del fluoropolímero de Aclar®. Están disponibles tres grados de película del homopolímero de Aclar® PCTFE con las características de barrera frente a la humedad ultra alta para los usos farmacéuticos y médicos.

- Aclar® UltRx 4000 (4.00 mil/102μ)
- Aclar® UltRx 3000 (3.00 mil/76μ)
- Aclar® UltRx 2000 (2.00 mil/51μ)

Estas películas de barrera se seleccionan generalmente para los usos más exigentes, tales como sensibilidad a la humedad alta o la necesidad de pasar los ensayos acelerados de estabilidad según lo dispuesto por ICH. Tres grados adicionales de película de Aclar® proporcionan capacidades de barrera frente a la humedad en la gama media o alta.

- Aclar® SupRx 900 (0.90 mil/23μ)
- Aclar® Rx 20E (0.78 mil/20μ)
- Aclar® Rx 160 (0.60 mil/15μ)

La película de Aclar® se puede laminar a una amplia gama de películas, incluyendo PVC, polietileno, poliéster, nylon, polipropileno y otros materiales.

- Aclar® Flex 180 (0.7 mil/18μ)
- Aclar® Flex 250 (1.0 mil/25μ)
- Aclar® Flex 380 (1.5 mil/38μ)

Comentario: El fabricante proporciona un tipo de material del que existen distintas calidades según las necesidades de protección de las unidades a acondicionar. Está libre de plastificantes y estabilizantes lo que reduce el riesgo de interacción envase-forma farmacéutica. El fabricante ofrece la posibilidad de realizar los ensayos de estabilidad.

FABRICANTE JM.

Fabrican tubos de aluminio con la composición química que se refleja en la Tabla nº51.

Tabla nº51: Composición química del tubo de aluminio

	Si	Fe	Cu	Mn	Mg	Zn	Ti	Otros		Al
								c/u	Total	
Min.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99,70
Máx.	0,20	0,25	0,03	0,03	0,03	0,04	0,03	0,03	0,03	-

Valores en % en peso. Esta composición cumple con los valores según UNE-EN-570 y UNE-EN-573-3 para la aleación 1070 A.

El esmalte es de color blanco y está compuesto por poliuretano. El barniz interior para tubos de alimentación, farmacia y cosmética, son resinas epoxifenólicas. Cumple con los siguientes legislaciones para el contacto con alimentos: FDA párrafo 175.300. Cumple la directiva europea para BADGE. No contiene BFDGE. La adecuación del barniz interior respecto al producto a contener en el tubo, solo puede ser confirmada por el cliente a través de las pruebas de estabilidad específicas. Toda variación en la formulación puede implicar variaciones en la resistencia del barniz interior.

El tapón cónico es de HDPE y la cánula de HDPE o LDPE. El compuesto sellante es una dispersión acuosa de polímeros.

La fabricación ha superado todos los controles internos de calidad establecidos por el propio fabricante. Los datos expresados en este certificado de análisis, reproducen los facilitados por el proveedor y / o los obtenidos en el laboratorio de control de este fabricante, sin que en ningún caso exima de los controles exigidos en cada sector. En la Figura nº60 se muestran los tubos de aluminio que elabora el fabricante.

Figura nº60: Fotografía de tubos de aluminio



Comentario: Este fabricante hace una descripción muy detallada de los tubos, de la composición incluyendo el barniz interior, dato importante para evaluar la idoneidad del envase en contacto con el producto a acondicionar, evitando posibles migraciones. Cumple una serie de normas UNE y la legislación para el contacto con alimentos, ofreciéndonos gran fiabilidad a la hora de seleccionar los envases elaborados por este fabricante.

FABRICANTE KP

Fabrican películas rígidas de PVC para el acondicionamiento de los productos farmacéuticos. Las películas farmacéuticas rígidas de PVC tienen propiedades barrera altamente eficaces. Fabrica una amplia gama de láminas para envasado de productos farmacéuticos, desde láminas monocapa hasta láminas y laminados de barrera con altas prestaciones (Figura nº61). Ofrecen una barrera excepcional frente al vapor de agua y al oxígeno, prolongan su tiempo de conservación y permiten diseñar envases que cumplen con las normativas.

Figura nº61: Fotografía del blíster elaborado por el fabricante



Todas las películas se fabrican en un ambiente controlado que satisface los estándares más exigentes. Cumplen FDA, HPB (Canadian Drug Master Files), Farmacopea Europea, SFDA (Chinese Food and Drug Administration). Todos los envases se fabrican según estándares internacionales, incluyendo HACCP, GMP, EMAS, BRC/loP y DIN/ISO.

El HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point) Sistema de Análisis de Peligros y Control de Puntos Críticos es un sistema flexible que permite a los establecimientos desarrollar e implementar procedimientos que se adapten a la naturaleza, volumen de producción, grado de desarrollo tecnológico y mercado cubierto por la empresa.

El EMAS (Eco-Management and Audit Scheme, ó Reglamento Comunitario de Ecogestión y Ecoauditoría) es una normativa voluntaria de la Unión Europea que reconoce a aquellas organizaciones que han implantado un SGMA (Sistema de Gestión Medioambiental) y han adquirido un compromiso de mejora continua, verificado mediante auditorías independientes. Las organizaciones reconocidas con el EMAS cumplen con esta normativa, tienen una política medioambiental definida, hacen uso de un sistema de gestión medioambiental y dan cuenta periódicamente del funcionamiento de dicho sistema a través de una declaración medioambiental verificada por organismos independientes. Estas entidades son reconocidas con el logotipo EMAS, que garantiza la fiabilidad de la información dada por dicha empresa.

BRC/loP: British Retail Consortium (BRC), usando HACCP acorde con el Código Alimentario. Directiva general relativa a los envases para alimentos y otros materiales envasados. Standard alimentario internacional reconocido a través del GFSI (Global Food Safety Initiative).

Plantas de fabricación certificada en ISO 9000, 9001: 2000 y 14001:2004 y se realiza la fabricación según GMP. Fabrica todas sus láminas en un ambiente controlado que satisface las normativas más exigentes. Las láminas cumplen o superan las normativas de la FDA de los Estados Unidos, la HPB de Canadá, la Farmacopea Europea, la SFDA y otros organismos internacionales. Tienen disponibles los siguientes tipos de láminas:

- Pentapharm® alfoil® SG

Esta nueva formulación de PVdC (cloruro de polivinilideno) reduce el coeficiente de fricción y mejora considerablemente las propiedades deslizantes de la lámina, lo que se traduce en numerosas ventajas:

- Mejor rendimiento en las máquinas de procesamiento.
- No se bloquean en las placas de precalentamiento, lo que significa un flujo de material más constante durante el proceso de termoconformado. A su vez, la mayor uniformidad del termoconformado produce cavidades con un mayor nivel de barrera.
- No es necesario ningún recubrimiento especial para las herramientas, las placas de precalentamiento o las superficies de los moldes.
- La separación es considerablemente más sencilla, tanto entre lámina y molde como entre los blíster.
- La lámina y los envases acabados tienen unas propiedades de planitud elevadas, lo que significa una mayor productividad al envasar los blíster y un aspecto más atractivo del producto.

Se pueden utilizar con todo tipo de productos farmacéuticos. Ofrecen todas las formulaciones estándar de Pentapharm® alfoil®, con niveles de barrera frente al vapor de agua y el oxígeno entre moderado y ultra-alto. Estas láminas ofrecen un grado de barrera equivalente al de otros productos de PVdC, tienen las mismas temperaturas de termoconformado que las láminas monocapa de PVC, se procesan en equipos de PVC estándar y se pueden sellar con todos los materiales compatibles con el PVC.

Todas las láminas cumplen las normativas en vigor y están incluidas en expedientes DMF (modificación de PVdC según las normativas de la FDA y otros organismos).

En la Figura nº62 se plasma la información que ofrece el fabricante sobre la lámina Pentapharm® alfoil®, características físicas y esquema de la estructura.

Figura nº62: Características de la lámina Pentapharm® alfoil®.

Pentapharm® alfoil® polymer films

Para preparaciones farmacéuticas que necesitan protección frente a la humedad y al oxígeno. Las películas Pentapharm® pueden formar numerosas estructuras para proporcionar el grado de protección necesaria para cada caso concreto.

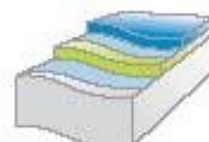
Pentapharm® alfoil® P

Structure: Duplex PVC/PVdC structure
Barrier Rating: Mid to high degree of barrier to moisture, gas & aroma



Pentapharm® alfoil® T

Structure: Triplex PVC/PE/PVdC structure
PVC is laminated to PE then coated with PVdC
Barrier Rating: High degree of barrier to moisture, gas & aroma (higher barrier than duplex)



PVC
 PVdC
 PE
 Adhesive

Pentapharm® alfoil® P SG & Pentapharm® alfoil® T SG

Las películas SG están desarrolladas de forma que se han mejorado significativamente las características de rendimiento de la maquinaria, aumentándose la producción y la eficiencia de la fabricación. Mejores propiedades de termoformado.

- Pentapharm® BlisterPro™

Este programa de simulación por ordenador analiza el proceso de termoconformado de envases blíster. El programa calcula la distribución del espesor de la lámina, el área superficial y estima los niveles de permeabilidad del molde a termoconformar. Estos cálculos permiten diseñar los blíster más adecuados en función del producto a envasar y el grado de protección deseado. Evalúa mejoras de las propiedades de barrera en función de los moldes y láminas empleadas, lo que permite detectar relaciones causa-efecto y posibles limitaciones.

- Pentapharm® Aclar® S03

Es una lámina de barrera especialmente diseñada para conseguir mayores ciclos de producción. Es perfecta para productos farmacéuticos que requieren un rendimiento elevado y una alta barrera contra el vapor de agua. Es el único laminado con ACLAR® que tiene una estructura simétrica de tres capas (PVC/ACLAR®/PVC). Las láminas simétricas aumentan las propiedades de planitud de los envases acabados, lo que significa una mayor productividad. Esta lámina de tres capas proporciona un nivel de barrera frente al vapor de agua mayor que las estructuras no simétricas. Tiene las mismas temperaturas de termoconformado que las láminas monocapa de PVC.

- Pentapharm® Aclar® G03

Este laminado de tres capas (PVC/PE-EVOH/ACLAR®) ofrece un nivel de barrera frente al oxígeno excelente. Permite fabricar envases más pequeños con un consumo menor de material y un coste más bajo por pieza de envase en comparación con los envases de conformado en frío basados en aluminio. Está indicado para productos que requieren un nivel de barrera frente al oxígeno y al vapor de agua entre mediano y ultra-alto, dependiendo del tipo de lámina ACLAR® utilizado. Su buena claridad óptica permite fabricar envases transparentes que dejan ver el producto. No amarillea. Se puede procesar muy fácilmente en líneas estándar de conformado/llenado/sellado de envases, y permite el sellado con materiales de PVC.

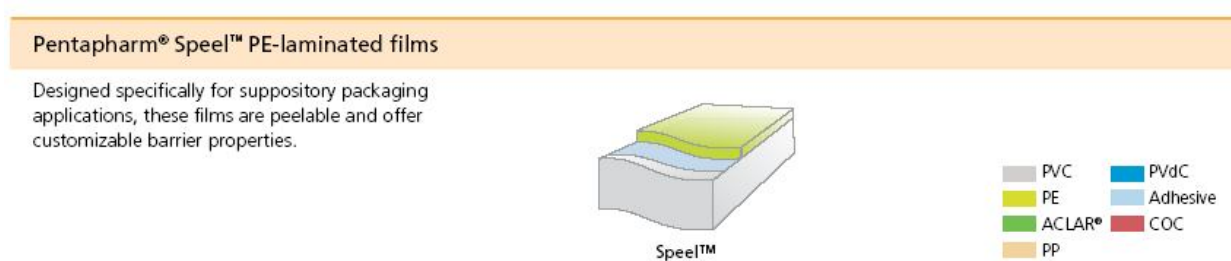
En la Tabla nº52 se recopila la información de las láminas proporcionadas por este fabricante con la estructura de la lámina, propiedades generales como barrera frente a la humedad, frente al oxígeno, formabilidad térmica, capacidad de sellado y esterilización y por otro lado el grosor de las capas.

Tabla nº52: Características de las láminas Pentapharm®

Marca de fábrica & polímero		Estructura del film			Barrera frente a humedad	Barrera frente al oxígeno	Termoformabilidad	Sellabilidad	Esterilización	Espesor (mkrons)				
		layer 1	layer 2	layer 3										
Pentapharm® mono films	Pentapharm® PVC 570, 170 series	PVC	—	—	+	++	++	++/++	EtO	150-400				
	Pentapharm® PVC 577, 177 series	PVC	—	—	+	++	+++	++/++	EtO	150-700				
	Pentapharm® PVC 578, 178 series	PVC	—	—	+	++	++++	++/++	EtO	150-600				
	Pentapharm® APET	PET	—	—	-	-	+	++/++	Gamma, EtO	200-800				
	Pentapharm® A/MA/B	A/MA/B	—	—	-	+++	+++	++/++	Gamma, EtO	100-500				
	Pentapharm® PETG	PETG	—	—	+	+	+++	++/++	Gamma, EtO	100-1200				
Pentapharm® barrier films	Pentapharm® alfoil® P series	PVC	PVdC 40-80 g/m²	—	++	+++	+++	++/+++	EtO	100-400*				
	Pentapharm® alfoil® X	PVC	PVdC 90-120 g/m²	—	+++	+++	+++	++/+++	EtO	100-400*				
	Pentapharm® alfoil® T series	PVC	PE	PVdC 40-120 g/m²	+++	+++	+++	++/+++	EtO	100-400*				
	Pentapharm® alfoil® TS	PVC	PVdC 40 g/m²	PE	++	+++	+++	++/+++	EtO	100-400*				
	Pentapharm® alfoil® FS	PVC/PE	PVdC 180 g/m²	PE/PVC	++++	++++	++	++/++	EtO	370				
	Pentapharm® alfoil® E series	PVC	PVdC 120 g/m²	PVC	++++	++++	++	++/++	EtO	360				
	Pentapharm® ACLAR® 02 series	PVC	ACLAR®	—	++++	-	++	++/-	EtO	190-500*				
	Pentapharm® ACLAR® 03 series	PVC	PE	ACLAR®	++++	-	++	++/-	EtO	190-500*				
	Pentapharm® ACLAR® 503 series	PVC	ACLAR®	PVC	++++	-	+++	++/++	EtO	127-250*				
	Pentapharm® COC P/03	PP	COC	PP	+++	-	+++	+++/+++	Gamma, EtO	300				
	Pentapharm® COC SD/03	PVC	COC	PVdC 90 g/m²	++++	+++	+++	+++/+++	EtO	360				
	Pentapharm® Speel™	PVC	PE	—	+	+	+++	++/+++	EtO	100*				
* PVC skin thickness					-	None	+	Low	++	Mid	+++	High	++++	Ultra High

Este fabricante también dispone de un envase específico para supositorios, se trata de una lámina de polietileno con láminas Aclar® que proporcionan unas excelentes propiedades de barrera frente a factores externos como la humedad, su estructura se representa en la Figura nº63.

Figura nº63: Lamina específica para el acondicionamiento de supositorios



Comentario: El fabricante proporciona una amplia gama de láminas con distintas características según se deduce del cuadro anterior. Es muy interesante indicar el método de esterilización más adecuado según el tipo de estructura utilizada.

FABRICANTE TP

Fabrica películas farmacéuticas de alta barrera (Aclar® PCTFE, PVDC, COC o EVOH) que cumplen con los requisitos establecidos por la FDA, USP y Farmacopea Europea. El sistema de visión por cámara fotográfica asegura la inspección del 100% de la película para la eliminación de defectos.

Películas para blíster farmacéutico

La mayoría de las películas están disponibles en blanco opaco y con protección UV, así como en tonos ámbar y colores personalizados. Se disponen de distintos tipos de blíster de PVC (unos 17) con distintas propiedades (Figura nº64).

Figura nº64: Imagen de la lámina de PVC



Está disponible otro tipo de blíster elaborado con PCTFE, para productos que necesitan gran protección frente a la humedad; pueden estar formados por dos o tres láminas (Figura nº65).

Figura nº65: Esquema de la composición de los blíster de PVC de doble y triple capa



También se hace el laminado de PCTFE + EVOH, PVDC dúplex y triplex (Figura nº66), COC + EVOH y laminado de polipropileno.

Figura nº66: Esquema de la composición del laminado PVDC dúplex y triplex



Las láminas de PETG/PCTFE proporcionan buena barrera frente a la humedad, si además se incorpora una lámina de EVOH se mejora la barrera frente al oxígeno.

Se emplean también laminados flexibles para la fabricación de bolsas para preparaciones intravenosas y fluidos.

Sistema de apertura del blíster

Para abrir el blíster se puede recurrir fundamentalmente a dos sistemas, abrir el blíster apretando o presionando la lámina de cierre para acceder al medicamento o mediante rasgado de la lámina ("pelable"). Por otra parte disponen de sistemas especiales de apertura para evitar que lo puedan abrir los niños y acceder con facilidad al medicamento, a través de la función de corte/rotura/presión (se abre la cavidad por corte, desgarrado de la capa de papel/poliéster, y luego se empuja a través de la lámina para obtener el producto).

En todos los boletines de análisis proporcionados, se definen las propiedades físicas típicas: propiedades mecánicas, térmicas y propiedades de barrera.

Comentario: En la página web se muestra una información muy amplia y detallada del tipo de láminas que fábrica y sus especificaciones. Dispone de una gran variedad de láminas al combinar de diferentes formas los distintos materiales para obtener las características más adecuadas para el medicamento que queremos acondicionar.

FABRICANTE AM

Es un fabricante de envases farmacéuticos, incluyendo laminados de barrera para productos farmacéuticos, sobres, bolsas y blíster. Aseguran que los envases que fabrica proporcionan buena protección frente a la humedad y la luz, además aunque son de fácil apertura, son resistentes a la apertura por parte de los niños.

La película que fabrican es un coextrusión de múltiples capas del polipropileno y COC (copolímero del olefin cíclico) tal y como se muestra en la Figura nº67.

Figura nº67: Estructura de la película tipo elaborada por el fabricante



Este laminado presenta alta barrera frente a la humedad y alta rentabilidad, además de extrema resistencia y claridad. A diferencia del PVC y de los PVdC, COC no contiene clorina, y por tanto, no se producen sustancias tóxicas durante la incineración. Las películas no tienen pegamentos o solventes orgánicos usados en su fabricación. Estas películas ofrecen perceptiblemente disminución del peso de hasta 40% comparados a sus equivalentes de PVC/PVdC. En la Figura nº68 se expone la imagen de un blíster elaborado por este fabricante.

Figura nº68: Imagen del blíster característico proporcionado por el fabricante



Comentario: De cara a la política medioambiental, es muy interesante que los blíster al incinerarse no produzcan sustancias tóxicas. No se especifican los controles de calidad realizados.

PROVEEDOR A

Proporcionan tubos de aluminio de los que se muestran los siguientes datos:

Altura (mm)	139,0 ± 0,2	139,0± 0,2
Diámetro interno (mm)	29,0 ± 0,2	29,0± 0,2
Capacidad total (ml agua)	96,0± 1,0	96,0± 1,0

Es un tubo de aluminio con barniz exterior blanco e interior recubierto con resina epoxifenolica y tapón blanco.

Comentario: Solo se proporcionan las características físicas de los tubos, no se indican ensayos realizados para comprobar su calidad.

PROVEEDOR G

Proporciona tubos de aluminio de tres tamaños diferentes, pero no se especifica qué tipo de recubrimiento lleva (Figura nº69).

Figura nº69: Imagen de los tubos de aluminio proporcionados por este proveedor

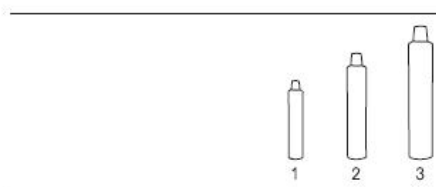


Foto	Ref.	ml				
1	78155	30	ALUM	125	25	Ø
2	78140	60	ALUM	135	30	Ø
3	4934	130	ALUM	140	50	Ø

Comentario: Igual que el proveedor A.

LABORATORIO APh

Usa como material de acondicionamiento para sus especialidades blíster con distintas composiciones: blíster de PVC/PVDC-Aluminio; PVC/Aluminio serigrafiado, blíster de PVC/PE/PVDC/Aluminio para capsulas blandas de gelatina y el blíster ALU-ALU con una estructura múltiple hecha de láminas de aluminio y plástico diseñada para formar un envase protector sobre todo para acondicionar medicamentos higroscópicos y sensibles a la luz.

Composición: Lamina de aluminio, con adhesivo de poliuretano que la une a una película de poliamida por un lado y a una película de PVC por el otro lado.

Ensayos: Control de gramaje, presencia de agujeros en el blíster, control de termosellado y control de impresión.

Características técnicas del film de PVC

Tipo	Lámina PVC rígido
Aplicación	Termoconformado atoxico, alimentación
Color	Cristal transparente y otros colores
Anchura (mm)	Máximo 1.000
Espesor (micrómetros)	Mínimo 150 / max. 700
Diámetro exterior bobinas (mm)	Máximo 650mm
Diámetro mandril (mm)	70-78 mm

Transparencia / opacidad	Buena
Densidad (grs. / cm ³)	1,40
Contracción longitudinal (140°C / 5 minutos)	Max. 7%/ min 4% (depende espesor lámina)
Índice de refracción	1,52-1,55
Resistencia a la compresión	8.000-13.000 (p.s.l)
Dilatación transversal (140°C / 5 minutos)	Max. 3%/ min 1% (depende espesor lámina)
Elongación (%)	2,0-40
Resistencia impacto (Kj/m ²)	>400
Dureza Rockwell	65-85 (shore D)
Calor específico	0,20-0,28 (cal/gr°C)
Temperatura Vicat (°C)	78-80
Velocidad de combustión	Autoextinguible
Monómero residual (VCM)	< 1ppm
Efectos ácidos débiles	Ninguno
Efectos ácidos fuertes	Ninguno
Efectos álcalis	Ninguno
Efectos disolventes orgánicos	Resiste a los alcoholes, hidrocarburos alifáticos y aceites: Puede hincharse con hidrocarburos aromáticos. Tiene disolventes muy específicos.
Cualidades de moldeo	Excelentes
Cualidades de mecanización	Excelentes
Transparencia	Buena
Posibilidades de pigmentación	Excelentes

En aplicaciones para termosellado, se trata con laca vinílica la superficie que contacta con el PVC que actúa de base. Temperatura de sellado 140-150°C. En la Tabla nº53 se establecen las propiedades de las tiras empleadas por el laboratorio.

Tabla nº53: Propiedades de las tiras de PVC transparente y tiras de PVC/PVDC

PROPIEDAD	MÉTODO DE ENSAYO
Tolerancia de espesor	DIN 53370
Resistencia al impacto	DIN EN ISO 8256 – A- 3
Resistencia a la tracción	DIN EN ISO 527 – 3/2/50
Temperatura de reblandecimiento Vicat	DIN EN ISO 306 VST B50
Contracción	DIN 53377 140 °C / 10 min
Transmisión de vapor de agua	DIN 53122 – 1
Transmisión de oxígeno	DIN 53380

Producción y control de calidad acorde con las reglas GMP. Este laboratorio también utiliza en el acondicionamiento de sus especialidades farmacéuticas semisólidas, dos tipos de tubos:

- Tubo formado por un complejo laminado de color blanco a base de polietileno, copolímero de etileno-acetato de vinilo y aluminio; provisto de un tapón de rosca de polipropileno, de color blanco.
- Tubo de aluminio flexible, operculado, barnizado interiormente con resina epoxifenólica y con la superficie externa serigrafiada. Tapón de polipropileno o con tapón de rosca de polietileno.

Documentación correspondiente al barniz interior aplicado a los tubos en que se envasan algunas de las especialidades farmacéuticas que comercializan:

- Características técnicas:

Aspecto: Oro brillante

Deslizante: Dicho barniz tiene una gran extensibilidad, lo cual permite un deslizamiento completo de los productos a envasar

Adherencia: Excelente sobre aluminio

- Características técnicas-película seca:

Espesor: Se aplica normalmente de 7 a 12 micras secas lo cual permite encontrar un punto crítico en el que se conjugan la flexibilidad, dureza y resistencia química.

Propiedades químicas: Gran resistencia química tanto a ácidos como álcalis, resistiendo perfectamente productos comerciales cuyo pH se encuentra entre 2 y 14. Barniz interior para tubos de alimentación, farmacia y cosmética.

- Cumple con las siguientes legislaciones para el contacto con alimentos:

FDA párrafo 175.300 (EE.UU.), Italian Decreto Ministeriale 21/3/73 (Italia), BGA párrafo 31 (1) (Alemania), Real Decreto 6/3/92 (211/1992) (España).

- Procedimiento de análisis:

1. Ensayos de migración: La migración global fue determinada como residuo seco de las sustancias migradas. Los componentes orgánicos del residuo seco se determinaron como sus partes solubles en cloroformo según lo establece "Plastic Commission". Se hace el análisis con agua destilada, 3% de ácido acético, 15 vol. % etanol, isooctano.

2. Análisis cuantitativo y cualitativo de las sustancias migradas: Acorde con los requerimientos de "Recommendation XL of the Plastics Commission of the Federal Institute for Consumers Health Protection and Veterinary Medicine" las sustancias migradas fueron analizadas por su contenido en nitrógeno orgánico, fenoles,

formaldehído, aminas primarias aromáticas, plomo, cobre, cadmio, zinc y metales pesados. Análisis de la capa de laca, por la posible migración de epiclorhidrina, mediante espectro IR.

3. Evaluación sensorial, acorde con la norma DIN 10.955, de la apariencia, olor y sabor.

Comentario: Comprueba la idoneidad del material, para ello utiliza parámetros mecánicos, dimensiones, diámetro de la bobina y detección de defectos antes de la aceptación como material de acondicionamiento. Es de los únicos laboratorios que nos proporciona información sobre los ensayos de migración realizados a los envases que utiliza; además describe detalladamente las características del barniz interior.

LABORATORIO AS

Usa como material de acondicionamiento para sus especialidades blíster con distintas composiciones: blíster de PVC/Aluminio, envase tipo blíster de aluminio laminado desplegable para comprimidos bucodispersables, blíster de PVC / PVDC con lámina de aluminio recubierta con laca sellada al calor para cápsulas duras de liberación prolongada y blíster de aluminio /PVDC para comprimidos con cubierta pelicular.

Especificaciones de la lámina de aluminio-plástico, lisa:

1. Descripción
 - General: Lámina de base aluminio-plástico para despegar o presionar a través de los blíster.
 - Material: Lámina de aluminio con una capa de PVC, la cual está en contacto con el producto.
Espesor del aluminio.
El material cumplirá los criterios según la FDA: CFR Título 21 175.300.
2. Requerimientos del producto
 - Identidad: Los picos principales de absorción en un espectro IR registrado respecto a los de un espectro de referencia.
 - Aspecto: La lámina de aluminio estará libre de defectos visuales.
 - Dimensiones: Peso de la lámina. Equipo de determinación con el rango, resolución y exactitud idóneos para determinar la zona estipulada de tolerancia.

Especificaciones de la lámina cobertera impresa de aluminio recubierto:

1. Descripción
 - General: Lámina cobertera para presionar a su través en plaquetas blíster, la lámina está recubierta con una capa sellable al calor para adhesión a una

lámina formante mientras el lado opuesto está recubierto con laca protectora / pintura de base para impresión.

La impresión puede producirse por ambas caras de la lámina, aunque nunca en áreas que están en contacto con el producto.

- Material:

Laca protectora: De aluminio temple duro, la laca sellable al calor que está en contacto con el producto, cumple con los requerimientos aplicables de la FDA y BfArM para envases de alimentos y medicamentos.

- Bases técnicas:

Método de ensayo: Código de Regulaciones Federales, Título 21, 175.300

Procedimiento de muestreo y control de aceptación: Control de atributo ISO 2859 (E) y control de variable ISO 3951 (E).

2. Requerimientos del producto

2.1. Identidad: Los picos principales de absorción en un espectro IR registrado para la laca sellable al calor corresponderán a los de un espectro de referencia.

2.2. Aspecto: La ausencia de defectos visuales se comprueba mediante inspección visual.

2.3. Dimensiones: Peso de la lámina.

Comentario: Similar al laboratorio número 1.

LABORATORIO P

Emplean para acondicionar sus especialidades farmacéuticas blíster compuestos por cintas de aluminio/laca termosellable, cintas de poliamida/aluminio/PVC, PVC 250 µm y por otra parte sobres formados por cintas de papel/aluminio/resina termoplástica.

Tabla nº54: Análisis realizados a los materiales empleados

Análisis	Materiales	Unidades de expresión de las especificaciones
Descripción física	Todos los materiales	Cumple / No cumple
Espesor	Aluminio, poliamida, PVC	Micras
Gramaje	Película termosellable	G / m ²

Comentario: La información proporcionada es insuficiente y no permite hacer deducciones, aunque seguro que son muy rigurosos al aceptar el material de acondicionamiento ya que se trata de una multinacional prestigiosa.

LABORATORIO R

Al ser una compañía de genéricos, los materiales de acondicionamiento utilizados son ampliamente conocidos en la industria farmacéutica. Siempre se solicita a los proveedores información técnica del material en cuanto a su composición, tabla de especificaciones que deben cumplir, métodos de control utilizados y los certificados de análisis. Los proveedores certifican cumplimiento con Directivas europeas relacionadas con el material de acondicionamiento: 90/128 /EC; 94/62 /EC; 94/142/EC; 78/142 / EEC, además disponen de certificados de aceptación para uso en contacto con alimentos de la FDA y certificado del contenido en metales pesados.

Utiliza tiras blíster PVC/Aluminio serigrafiado con 10 comprimidos, tira para comprimidos recubiertos. Para la identificación, el laboratorio realiza controles en la recepción usando espectrofotómetro IR. Se tienen establecidas las especificaciones para los materiales y los métodos de control están incluidos en los correspondientes procedimientos normalizados de trabajo que son seguidos en el trabajo diario. También se realiza la correspondiente analítica y se emiten los certificados de análisis para comprobar si son aceptables o no.

Toda la información necesaria debe ser estudiada en función del material del que se trate. Aquí únicamente se ha querido dar una pincelada general, pero los diferentes materiales necesitarán adaptarse a una normativa u otra. Esta información es la que se adjunta en los expedientes para la solicitud de autorizaciones de comercialización y es evaluada y autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Comentario: Similar al laboratorio Ph y AS.

LABORATORIO RO

Emplea blíster de PVDC-Aluminio y PVC-Aluminio. Los defectos son establecidos por la central.

Comentario: Similar al laboratorio P.

LABORATORIO PG

Se describen las características tanto del aluminio empleado como de los tubos de aluminio empleados para acondicionar sus especialidades. Siguen el plan de muestreo, nivel: MILSTD 105D, normal.

- **Controles realizados al aluminio**

- **Inspección por atributos:**

1. Defectos críticos. NCA 0,25

CONFORME: unid. // NO CONFORME: unid.

Dimensiones incorrectas de la bobina, o mandril
Tipo y tamaño de letra o pantone erróneo
Rugosidades, dobleces, alteraciones, manchas o suciedad externa
Texto incorrecto, ilegible o legible con información errónea
Texto que desaparece por prueba de adhesión
Desplazamiento de las líneas
Doble impresión o impresión borrosa
Falta o exceso de barniz
Grietas y poros

2. Defectos mayores. NCA 1,5

CONFORME: unid. // NO CONFORME: unid.

Texto mal impreso pero legible, sin información errónea.
Telescopía por arrollamiento irregular o flojo.
Núcleo sobresaliente.
Canto de corte irregular.
Señalización incorrecta de empalmes o inexistentes.
Número de bobinas con empalme fuera tolerancia.

3. Defectos menores. NCA 6,5

CONFORME: unid. // NO CONFORME: unid.

Rebabas de los bordes de las láminas

- **Inspección por variables:** Gramaje, espesor, ancho bobina, textos, tintas, diámetro mandril.

Adquiere de sus proveedores tubos para acondicionar vaselina y les somete a un exhaustivo control de calidad.

- **Controles realizados al tubo vaselina**

- **Inspección por atributos:**

1. Defectos críticos. NCA 0,25

CONFORME: unid. // NO CONFORME: unid.

Texto incorrecto o ilegible
Capacidad total menor a lo especificado
Poros
Material incorrecto
Modelo incorrecto

Barniz atacado
Código de barras incorrecto
Tapones rotos o desprendidos
Error en el número de código nacional

2. Defectos mayores. NCA 1,5

CONFORME: unid. // NO CONFORME: unid.

Total dimensión fuera de especificaciones
Capacidad total incorrecta
Peso fuera de especificaciones
Color erróneo
Suciedad interior o contaminación evidente
Raspaduras fácilmente perceptibles que afectan a estética
Doble impresión
Tapones muy sucios
Esmalte que se descascarilla al girar tubo entre manos

3. Defectos menores. NCA 6,5

CONFORME: unid. // NO CONFORME: unid.

Texto borroso
Tapones ligeramente sucios
Pequeñas manchas de tinta

- **Inspección por variables:** Peso, longitud, diámetro del tubo, textos, tintas.

Comentario: Aunque no especifica exactamente los materiales de acondicionamiento utilizados si indica los controles a los que se han sometido.

LABORATORIO U

Una parte de la empresa está dedicada a comercializar especialidades farmacéuticas de prescripción médica, ofreciendo fármacos para una amplia gama de posibilidades terapéuticas: antiagregantes plaquetarios, antimicóticos, mucolíticos y corticoides tópicos entre otros. Por otra parte comercializan especialidades farmacéuticas publicitarias, plantas medicinales, productos naturales, dietéticos y cosméticos. Este laboratorio emplea plan de muestreo, nivel: MILSTD 105D, normal para analizar los envases empleados

Se adjunta boletín de análisis de la lamina de aluminio: Al duro 20 mc laca preimpresión estándar en cara mate + 10 gr /m² de PVDC, proporcionada por el laboratorio.

Comentario: No indican si vuelven a verificar la calidad de los materiales adquiridos, adjunta los resultados de análisis realizados por el fabricante de la lámina.

N° de Boletín Producto Final: 24552

Fecha: 23-10-2006 15:14:06

Boletín de Ensayo / Data Sheet

Programa 18 BOL_BOPRFI

Pag: 1 DE 1

A la atención de control de calidad, material de acondicionamiento / To the attention of quality control packaging material

N° de HIR: 060001051 J	N° Ped. Cliente: 459736	N° Ped. Enteco: 2006004540
Cliente / Client: 2101		
Código / Code: 36Z2101001	Espe. / Especiality: DISGREN	
Descripción del material / Raw material description:	AL DURO 20 MC LACA PREIMPRESIÓN ESTANDAR EN CARA MATE + 10 GR/M2 DE PVDC	
Imprimase / Client Code: 92176A	Fecha fabricación / Manufacture date: 23/10/2006	
Número Pedido / Order Number - Lot: 2006005142	Posición Bobinado / Reel Position: 12	Ancho / Width: 207,000
Paso / Distance between spots: 0,000		
Tolerancia / Tolerance: 0,000	Tolerancia / Tolerance: 0,000	
Posiciones (Según Plan de Corte) / Number Position (According to Cutting Plan): 2		

CARACTERISTICAS / CHARACTERISTICS	VALOR MEDIO AVERAGE	DESVIACION / DEVIATION	UNIDAD / UNIT	VALOR TEORICO / RANGE
Coefficiente de fricción cara impresión contra metal μ estático/Friction coefficient printing side against metal μ static	0,24	0,00	-	0,49 MAX
Peso total por unidad de área/Total weight per unit area	66,66	0,37	g/m²	65 -7,6/+9,2
Peso laca termoselladora + primer/Heat-seal lacquer weight + primer	11,54	0,40	g/m²	10 -3/+4
Peso laca Preimpresión/Pre-printing lacquer weight	0,86	0,03	g/m²	1,5 \pm 0,8
Peso aluminio/Aluminium weight	54,27	0,06	g/m²	54 \pm 8%
Fuerza de termosellado/Heat-seal strength	10,67	0,58	N/15 mm	6 MIN
Espesor total/Total thickness	28,67	1,53	μ	27,3 \pm 5,1
Coefficiente de fricción cara termosoldable contra metal μ estático/Friction coefficient heat-seal side against metal μ static	0,45	0,00	-	1,07 MAX
Coefficiente de fricción cara impresión contra metal μ dinámico/Friction coefficient printing side against metal μ dynamic	0,21	0,00	-	0,4 MAX
Resistencia a la tracción DM/Tensile strength MD	118,92	6,53	MPa	120 MIN
Coefficiente de fricción cara termosoldable contra metal μ dinámico/Friction coefficient heat-seal side against metal μ dynamic	0,23	0,00	-	0,38 MAX

CARACTERISTICAS / CHARACTERISTICS	Conforme / VALID	No Conforme / NO VALID	Observaciones / Notes
Tipo de laca preimpresión/Type preprinting lacquer	X		NITROCELULÓSICA
Porosidad del metal/Metal porosity	X		
Porosidad de PVDC/PVDC porosity	X		
Infrarrojo laca PVDC/PVDC lacquer Infrared	X		
Impresión/Printing	X		
Impresión fuera de registro/Printing out of range	X		
Color/Colour	X		
Anclaje de la impresión/Printing adhesion	X		

Observaciones / Notes:	Fecha / Date: 23/10/2006 Firmado / Signed: SM
------------------------	--

Este documento es un archivo informativo, por lo que no va firmado. Disponemos de original firmado en Laboratorio, para consulta de los clientes que lo soliciten.

Tabla nº55: Resumen de las especificaciones que cumplen los envases de fabricantes, proveedores y laboratorios de blíster, tubo de aluminio, sobres y envases para supositorios u óvulos.

FABRICANTE / PROVEEDOR /LABORATORIO	MATERIAL EMPLEADO	ENSAYOS / CARACTERÍSTICAS
FABRICANTE AP	PVC/Aclar®, PP/COC/PP, PVC/PVDC, PP/COC/PP, PVC/PVDC	Farmacopea Europea y Códigos de Regulaciones Federales
FABRICANTE C	Coldform PVC, PVC/PVDC, PP, COC's Envases de aluminio para supositorios y sobres para granulados de papel-Aluminio- agente sellador o PET- Aluminio-agente sellador	Blister resistente a niños No se describen las especificaciones que cumple
FABRICANTE HI	Aclar® laminado con una variedad de sustratos incluidos el PVC, PETG, y PP	FDA # 21 CFR 177.1380
FABRICANTE JM	Tubos de aluminio con barniz interior de resinas epoxifenólicas. Esmalte de poliuretano	UNE-EN-570 y UNE-EN-573-3 Cumple legislación contacto con alimentos: FDA párrafo 175.300. Cumple la directiva europea para BADGE. No contiene BFDGE.
FABRICANTE KP	Aluminio laminado con PE, PVC, PVdC PVC/ACLAR®/PVC PVC/PE/ACLAR®. PVC/PE-EVOH/ACLAR®)	HACCP, GMP, EMAS, BRC/loP y DIN/ISO. Cumple ISO 900, 9001: 2000, 14001:2004 y GMP Normativas de la FDA, HPB de Canadá, Farmacopea Europea, SFDA China
FABRICANTE TP	Láminas Aclar® PCTFE, PVDC, COC, EVOH	GMP, ISO 9000, DMF
FABRICANTE AM	Polipropileno y COC	No se indican los controles realizados.
PROVEEDOR A	Tubos de aluminio recubierto con resina epoxi	Altura, diámetro interno, capacidad total, capacidad útil.
PROVEEDOR G	Tubos de aluminio	No se indican los controles realizados.

Continuación Tabla nº55

FABRICANTE/ PROVEEDOR/LABORATORIO	MATERIAL EMPLEADO	ENSAYOS / CARACTERÍSTICAS
LABORATORIO APh	Blíster PVC/PVDC-Aluminio, PVC/Aluminio, PVC/PE/PVDC/Aluminio, blíster ALU-ALU	Normas DIN e ISO para los ensayos
LABORATORIO AS	Blíster PVC/Aluminio, PVC/PVDC con Aluminio, Aluminio/PVDC	FDA párrafo 175.300., ISO 2859 e ISO 3951. Descripción y requerimientos del producto
LABORATORIO P	Poliamida/aluminio / PVC papel/aluminio/resina termoplástica.	Descripción física, espesor, gramaje
LABORATORIO R	Blíster PVC/Aluminio	Farmacopea Europea y Directivas europeas relacionadas con el material de acondicionamiento: 90 / 128 / EC; 94 / 62 / EC; 94 / 142 / EC; 78 / 142 / EEC. Certificados de aceptación para uso en contacto con alimentos de la FDA. Certificado del contenido en metales pesados
LABORATORIO RO	Aluminio- PVDC	Defectos establecidos por la central
LABORATORIO PG	Aluminio	Plan de muestreo nivel MILSTD 105D, normal
LABORATORIO U	Aluminio-PVDC	Peso, fuerza de termosellado, espesor total, coeficiente de fricción. Porosidad, infrarrojo, color

B. Fabricantes, proveedores y laboratorios de aerosoles farmacéuticos

FABRICANTE AE

Fabrica aerosoles para al sector farmacéutico con diferentes diseños, para desarrollar dichas innovaciones, cada fábrica posee su propio centro de reprografía. Garantizan que todos los productos fabricados y enviados desde sus instalaciones se han realizado de acuerdo con el cumplimiento de los reglamentos locales e internacionales, para ello llevan a cabo la gestión de mejora continua cuidando varios aspectos: la calidad mediante la ISO 9001: 2000, medio ambiente a través de la norma ISO 14001: 2004 y la salud y prevención de riesgos laborales mediante la OHSAS 1999 (estándares internacionales voluntarios relacionados con la gestión de seguridad y salud ocupacional).

Presentan en la página web un video de cómo fabrican los envases de aluminio, con vista detallada de los siguientes pasos: lubricación de los discos (lubricación de la superficie exterior), extrusión por choque del disco, recortado del tubo, lijado de la superficie y cepillado, lavado – secado, barnizado interior mediante pistola y polimerización en una cámara con temperatura controlada, lacado del esmalte y polimerización, impresión y polimerización, sobrebarnizado y polimerización, conificación, embalaje. Utilizan barnices interiores aprobados por la FDA adecuados para sistemas propelentes de HFA, nitrógeno e hidrocarburos. Alto nivel de pureza del aluminio empleado en los envases.

Comentario: Proporcionan información interesante y detallada sobre el proceso de fabricación de los envases. Tienen implantado un sistema de gestión de calidad.

FABRICANTE APG

Empresa alemana dedicada a la fabricación de aerosoles para la dispensación de líquidos y cremas para la industria farmacéutica y cosmética. Está certificada en ISO 9001:2000 e ISO 14001:2004. En la página web ofrece un tour virtual con una completa descripción de sus instalaciones:

- Salas limpias: Fabricación usando la más moderna tecnología.
- Laboratorio: El control de calidad prueba las bombas acabadas antes de enviarlas a clientes.

Proporcionan envases de diversos tipos:

Polyfaero® o tubo laminado Polyfoil®

Polyfaero® posee una bomba dispensadora de atomizadores de cremas y líquidos para la industria farmacéutica y cosmética. Está disponible en varios

volúmenes. Protección y resistencia a la corrosión son dos de las propiedades de este envase. Estas propiedades se derivan de tres capas, que consisten en polietileno y aluminio.

Aerolin

Envase compuesto de aluminio que proporciona protección frente a la humedad. Se puede proporcionar un revestimiento interno de protección con resinas epoxifenólicas.

Figura nº70: Imagen de los envases proporcionados por el fabricante



Indican que no contienen conservantes y que los materiales empleados cumplen la normativa (Farmacopeas).

Comentario: Hacen referencia a las farmacopeas como reseña para establecer la calidad del material de acondicionamiento elaborado.

FABRICANTE BM

Empresa alemana que ofrece soluciones personalizadas para la industria farmacéutica y dispositivos médicos. Fabrica inhaladores y plumas para administración de insulina y otros dispositivos. Está certificada en los estándares de la ISO 9001, ISO 13485 e ISO 14001 y trabaja conforme a las GMP.

Comentario: No se describen los materiales empleados en la fabricación de los envases.

FABRICANTE B

Es una empresa china, que ha sido aprobada por la FDA y fabrica diferentes tipos de envases para acondicionar medicamentos: botellas de plástico, inhaladores nasales, etc. Esta compañía es especialista en producir las botellas y las bombas plásticas del aerosol. Fabrican sprays dosificadores de medicamentos, envases para formas farmacéuticas líquidas orales y sólidas, botes para sprays nasales fabricados con polietileno y PET.

Comentario: Fabrican sprays para diferentes usos.

FABRICANTE GL

Empresa alemana dedicada a la fabricación y desarrollo de válvulas y sprays para todo tipo de aerosoles que contienen productos farmacéuticos y cosméticos. Tiene representación en 15 países europeos, América y Asia. Otros servicios prestados por la empresa: Ensayos en su laboratorio para decidir el tipo de válvula más adecuada para un determinado producto en aerosol, optimización del proceso para conseguir la máxima funcionalidad del aerosol y producción mundial.

Entre los productos fabricados por esta empresa destacan las válvulas, pulsadores y sistemas dispensadores de aerosoles para la industria farmacéutica. En la página web hay acceso directo al catálogo de los productos de que disponen y se detallan exhaustivamente los productos disponibles con sus fotos y especificaciones técnicas de las válvulas; se muestra un esquema de sus distintas partes detallando el material con el que se elabora cada una de ellas.

El sistema del aerosol de Truspray® permite el uso para dispersar productos difícilmente dispersables como ceras, lociones, geles y otros productos altamente concentrados.

Comentario: Información muy completa sobre las distintas partes de los envases fabricados con sus correspondientes especificaciones. Mucha variedad de válvulas según el uso al que vaya destinada la preparación medicamentosa que albergue.

FABRICANTE NE

Es una empresa española especializada en la inyección de termoplásticos, se dedica a la fabricación de componentes plásticos en salas limpias para la Industria Farmacéutica, certificadas clase C 10.000 y D 100.000, según las normativas GMPs. Trabaja de acuerdo con las GMPs y, como tal, el Departamento de control y garantía de calidad lleva a cabo exhaustivos controles en los pulsadores asmáticos que fabrica. Entre dichos controles destacan: caudal de aire, diámetro de salida, profundidad del diámetro de salida, patrón de spray, fuerza de extracción de tapa, diámetro interno de la tija.

Está certificada según la norma UNE-EN-ISO 9001-00 y dicha reglamentación exige que, de cara a los clientes, cumplan con los requisitos para la fabricación en salas limpias:

- Cumplir con las especificaciones técnicas, ambientales e higiénicas acordadas.
- Cumplir con las especificaciones de diseño, materia prima y molde acordadas.
- Cumplir con los contratos de calidad concertada y en vigor.

Asimismo se requiere el cumplimiento de determinados requisitos antes, durante y después de la fabricación en relación a proveedores (los principales han sido evaluados y aprobados), materia prima, personal y seguridad.

Requisitos relacionados con la materia prima: Cumplir con el grado farmacéutico requerido, cumplir con la Farmacopea Europea y controlar y aprobar la materia prima en el momento de su recepción.

Requisitos relacionados con el personal: Formación técnica y práctica continuada según las GMPs (Normas de Correcta Fabricación). Utilización de la indumentaria requerida.

Requisitos relacionados con las piezas técnicas durante el proceso de fabricación y una vez hayan sido fabricadas, control estadístico en proceso, muestreo aleatorio, controles microbiológicos, pruebas técnico-funcionales.

El cumplimiento de las especificaciones garantiza que las piezas técnicas fabricadas desempeñen correctamente la función para la cual ha sido diseñada, consiguiendo así la calidad requerida que les permite cumplir con su uso previsto.

Entre las piezas que fabrican destacan los inhaladores para uso asmático de un solo cuerpo o de 2 piezas y los pulsadores para aplicaciones nasales, faríngeas, capilares, óticas, etc. Por otro lado, comercializa en España y Portugal envases de aluminio y válvulas farmacéuticas. Todos los pulsadores pueden ser acoplados a bombas y válvulas de aerosol y están fabricados con materiales certificados según la Farmacopea Europea. Disponen de una amplia gama de insertos, con un diámetro que oscila entre 0,25 mm y 0,45 mm y un ángulo de aplicación de 30°, 60° y 90°, según las necesidades.

Los pulsadores nasales pueden ser aptos para adultos y algunos son específicos para niños.

El material base del pulsador es polipropileno, el fabricante confirma que *“cumple con las exigencias actuales de las siguientes legislaciones, en cuanto al uso en aplicaciones para envases en contacto con alimentos:”**

Resolución 4.11.82 (España), BgVV (Alemania), J.O.R.F (Francia), D.M. 21.3.73 (Italia), F.D.A. (USA)

*Siempre que no existan indicios de migración, la cual es responsabilidad del transformador el verificarla.

En el Protocolo de Montreal (año 1987) se firmaron los primeros acuerdos internacionales sobre la transición y eliminación de los CFCs. La formulación de los aerosoles farmacéuticos tradicionalmente se realizaba utilizando CFC 11, 12 o 14, siendo el CFC 12 el gas de difusión más extendido y representando el 65% del total del mercado de los CFCs. Los CFCs contienen cloro, fluoro y carbono y la presencia de cloro en la molécula daña la capa de ozono. La búsqueda de gases menos perjudiciales terminó cuando dos propelentes parecieron resultar alternativas aceptables, se trata de los HFAs (Hidrofluoroalcanos) concretamente el 134a y 227 ea. Estos gases son perfectamente compatibles y se pueden mezclar entre ellos.

Si bien los HFAs no son nocivos para el medio ambiente, nunca antes habían sido utilizados en los campos médico y farmacéutico. Ello implicaba que organismos como el Comité de fabricantes de productos médicos de la Unión Europea y la FDA revisarán los datos preclínicos de estos propelentes. Todo ello supuso un cambio muy importante para los fabricantes de estos gases. De hecho, se les exigió que los procesos de producción se realizasen de acuerdo con las GMPs, que facilitaran toda la información relacionada con la fabricación del gas y que cumplieran con las normativas reglamentarias en relación con la química, métodos de análisis, parámetros de proceso y datos de estabilidad. Todo ello se conoce con el nombre de “Drug Master File” (DMF).

Por otro lado, el cambio hacia estos nuevos propelentes ha implicado modificaciones en el envase de aluminio, en el pulsador y en la válvula dosificadora (el producto ha sido lo único que no se ha visto afectado) tal y como se muestra en la Tabla nº56.

Tabla nº56: Modificaciones en los envases de aluminio

Parte involucrada / Tema	Modificación
Envases de aluminio	Puesto que los HFAs favorecen la deposición de producto, se desarrollan nuevos recubrimientos especiales
Válvula	Se desarrollan nuevos elastómeros y polímeros que son compatibles con los HFAs. Las tolerancias se reducen
Pulsador	Las altas presiones de los HFAs determinan que el orificio de salida del vástago sea más fino
Técnica de llenado	Se modifican las técnicas de llenado debido a la naturaleza higroscópica de los HFAs
Solubilidad	Para incrementar la solubilidad del principio activo se utiliza el etanol, siendo el disolvente de uso más difundido. También se emplean otros disolventes tales como agua y alcohol isopropílico. Se añaden aditivos y agentes solubilizantes (ácido láctico oligomérico)

Comentario: Todos los pulsadores pueden ser acoplados a bombas y válvulas de aerosol y están fabricados con materiales certificados según la Farmacopea Europea.

FABRICANTE D

Empresa que produce moldes de plástico y se especializa en la producción de microbombas de pre-compresión con atomizador para perfumería y el sector farmacéutico. Ofrece en su página web información de todos sus productos con el uso preferente, un dibujo técnico del envase, dimensiones, especificaciones técnicas, etc.

Fabrican válvulas y sistemas de dispensación para aerosoles presurizados de administración nasal y también accesorios por vía bucal que consiguen llegar a la zona de la faringe. También fabrican aplicadores para vía tópica. Entre los productos que fabrica, se encuentran los siguientes:

AccuPump®

El sistema del envase AccuPump® provee un dispositivo de aerosol que prepara y entrega rápidamente una dosis extremadamente exacta y constante. Proporciona el control exhaustivo de la salida del medicamento. Diseñado específicamente para satisfacer los requisitos de la FDA para la entrega de bomba nasal. Disponible en color blanco o modificado para requisitos particulares.

Preservative Free Pump Nasal

Aerosol presurizado para aplicación nasal sin conservantes. De acuerdo con la bomba recientemente comercializada de MK™, este adaptador nasal es adecuado para las formulaciones que no puedan llevar agentes conservantes. Se puede esterilizar con rayos gamma.

Mark II™

La marca II™ fue el primer aerosol presurizado que libera el contenido como VFM (niebla muy fina). Disponibles varios tipos de cierre junto con un surtido de actuadores adaptados especialmente para el mercado farmacéutico. Color blanco estándar, otros colores a petición, capuchón protector para los adaptadores nasales disponibles en colores de encargo. En la Figura nº71 se muestran las fotografías de los distintos adaptadores según la vía de administración de la preparación medicamentosa que queramos emplear: aplicación nasal, aplicación oral, aplicación tópica.

Figura nº71: Modelos de aplicadores según la vía de administración



Comentario: Ofrecen información muy detallada sobre las características técnicas de los envases que fabrican. Múltiples aplicaciones para los envases que proporcionan.

FABRICANTE T

Empresa italiana que fabrica envases dispensadores de líquidos, lociones, bombas de aerosol, etc. Proporciona distintos tipos de válvulas dosificadoras de aerosoles presurizados.

Comentario: No se hace referencia a las especificaciones que cumplen estos envases.

FABRICANTE PR

Con más de 25 años de experiencia y una reputación de calidad, es especialista en la fabricación y suministro de envases de aerosol para los inhaladores dosificadores (MDI) y componentes de válvulas, así como los componentes metálicos de otros dispositivos médicos. Cumplen la ISO 9000, ISO 14001 y adoptan las GMP en todos los procesos que llevan a cabo.

Comentario: No ofrecen mucha información sobre el tipo de envases que fabrican.

FABRICANTE BE

Fabricante de válvulas de inhaladores que cumple ISO 9000 FDA 21CFR820 e ISO 13485. La válvula es la parte más compleja técnicamente del inhalador (MDI), y es fundamental para la salida correcta de la dosis para los pacientes. Se desarrollan válvulas con una amplia gama de formulaciones y son considerablemente "más limpias", con niveles excepcionalmente bajos de extraíbles y sustancias lixiviables. Se realiza una analítica completa para garantizar que la válvula y el pulsador MDI se desarrollan de manera óptima. Para hacer frente a la recomendación de la FDA de que los fabricantes deben integrar un aparato medidor de dosis en el desarrollo de sus productos MDI de fármacos, este fabricante ha desarrollado un sistema que emplea un diseño que permite contar las dosis descargadas o las que quedan. Se han desarrollado para administrar constantemente una dosis exacta y reducir al mínimo o eliminar la variabilidad intra e interpaciente. Los dispositivos se han optimizado utilizando técnicas para poder predecir la deposición de fármacos dentro de la cavidad nasal.

Caracterizan cualitativa y cuantitativamente el potencial riesgo de especies lixiviables procedentes del material, además de evaluar la toxicidad de las especies identificadas.

Comentario: Es de los pocos fabricantes que hace mención al potencial riesgo de especies lixiviables, además de evaluar su toxicidad, haciendo hincapié en que se ocupan de su reducción.

Tabla nº57: Resumen de las especificaciones que cumplen los envases de fabricantes, proveedores y laboratorios de aerosoles.

FABRICANTE / PROVEEDOR LABORATORIO	MATERIAL EMPLEADO	ENSAYOS CARACTERISTICAS
FABRICANTE AE	Aerosoles de aluminio	GMP, QMS, ISO 9001:2000. Barnices interiores aprobados por la FDA adecuados para sistemas propelentes de HFA, nitrógeno e hidrocarburos. Alto nivel de pureza del aluminio empleado en los envases
FABRICANTE APG	Polietileno y aluminio	Calidad ISO 9001:2000 e ISO 14001:2005, Los materiales empleados no contienen conservantes y cumplen la normativa (Farmacopeas)
FABRICANTE BM	No se define	ISO 9001, ISO 13485, ISO 14001 y trabaja conforme a las GMP
FABRICANTE B	Sprays nasales fabricados con polietileno, botes para sprays nasales fabricados con PET, envases de plástico para medicamentos sólidos, dispensadores para ginecología, gotas para ojos, tapas para envases de líquidos, envases PET y lotion pump	No se describen los ensayos realizados
FABRICANTE GL	Válvulas, pulsadores y sistemas dispensadores de aerosoles	

Continuación de la Tabla nº57

FABRICANTE / PROVEEDOR LABORATORIO	MATERIAL EMPLEADO	ENSAYOS CARACTERISTICAS
FABRICANTE NE	Envases de aluminio y válvulas farmacéuticas. Pulsador de polipropileno.	Salas Limpias tipo ISO 7 (10.000) e ISO 8 (100.000). Trabaja de acuerdo con las GMPs Materiales certificados según la Farmacopea Europea Cumplen con la normativa actual establecida para uso farmacéutico El polipropileno cumple con las exigencias de las siguientes legislaciones, en cuanto al uso en aplicaciones para envases en contacto con alimentos:.* Resolución 4.11.82 (España), BgVV (Alemania), JORF (Francia), DM. 21.3.73 (Italia), FDA (USA) *Siempre que no existan indicios de migración, la cual es responsabilidad del transformador el verificarla.
FABRICANTE D	Válvulas y sistemas de dispensación para aerosoles presurizados. Vía nasal, oral y tópica. Materiales: PE/PP/acero inoxidable/EVA	Requisitos de la FDA
FABRICANTE T	Válvulas dosificadoras de aerosoles presurizados	No se indican
FABRICANTE PR	Envases aerosol para inhaladores dosificadores (MDI) y componentes de válvulas	ISO 9000, ISO 14001 y adoptan las GMP
FABRICANTE BE	Producción de válvulas de inhaladores	ISO9000, FDA 21CFR820, ISO 13485

CAPÍTULO IV:

Interacciones

medicamento - envase

Todas las formulaciones medicamentosas están en contacto directo con el material de acondicionamiento primario de una manera u otra durante el proceso de fabricación, durante el almacenamiento y hasta el momento de uso. Este material puede interactuar y modificar la calidad de los contenidos y del propio material. La posible interacción estará condicionada por el tipo de material utilizado en la fabricación del envase, el estado de agregación de la solución medicamentosa, el proceso de fabricación del medicamento, los componentes de la formulación propiamente dicha y la vía de administración. Los plásticos y elastómeros se considera que son los materiales con mayor probabilidad de interacción con la formulación medicamentosa que alberga. Sin embargo, otros materiales que a menudo se consideran inertes, como el vidrio o el acero, pueden interactuar con determinadas formulaciones, hecho que debe ser tenido en cuenta en el proceso del desarrollo galénico cuando se inicia el estudio para la elección de los futuros envases que acogerán la formulación que se está desarrollando. De hecho, los estudios de compatibilidad medicamento-envase, como ya se ha comentado anteriormente, se tienen que incluir en el expediente para la autorización de comercialización de un nuevo producto o cuando después de la aprobación se produce una variación relacionada con un cambio en el material de acondicionamiento.

Se debe evaluar la compatibilidad entre un envase y su contenido, para ello es necesario contar con un buen conocimiento del material en contacto con el producto y las características físico-químicas del producto. De hecho, son varios los mecanismos por los que se produce la interacción envase con el contenido.

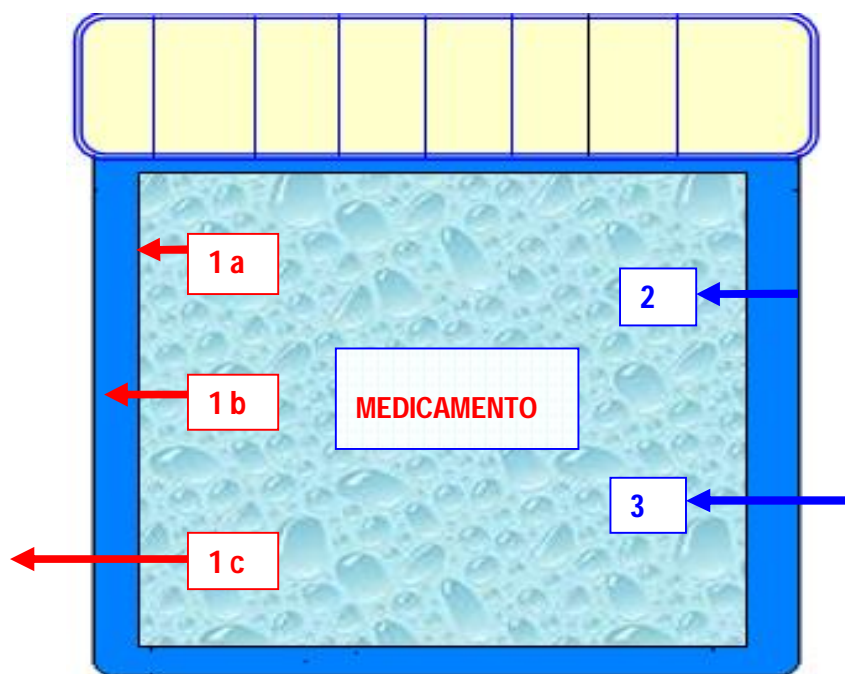
Mecanismos de interacción medicamento – envase

Las posibles interacciones medicamento-envase se deben a procesos de migración, los cuales pueden ser de diferente naturaleza:

1. Pérdida de componentes de la formulación por:
 - a) Adsorción a las paredes internas del envase.
 - b) Absorción, es decir, los componentes de la formulación se combinan con la estructura del envase.
 - c) Pérdida de componentes de la formulación por permeabilidad de la misma a través de las paredes del envase y salen al exterior.
2. Migración de los componentes del envase al contenido: Las sustancias extraíbles y lixiviables son componentes del material de acondicionamiento primario que potencialmente podrían pasar al medicamento.
 - a) Extraíbles (*Extractables*): Son los compuestos que pueden migrar desde el material del envase cuando se exponen a condiciones extremas no habituales, tales como disolventes agresivos o elevados tiempos y/o temperaturas.
 - b) Lixiviables (*Leachables*): Sustancias que pueden migrar al medicamento bajo las condiciones normales de uso y almacenamiento, o en condiciones aceleradas durante los ensayos de estabilidad.
3. Permeabilidad del envase que permite la entrada al interior de componentes volátiles, que se encuentran en el exterior del envase.

En la Figura nº72 se muestran los distintos mecanismos de interacción medicamento-envase.

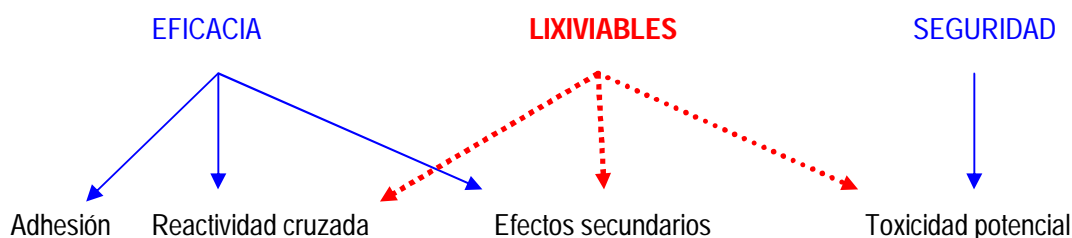
Figura nº72: Mecanismos de interacción medicamento-envase (Laschi *et al.*, 2009).



1 a: Adsorción; **1 b:** Absorción; **1 c:** Permeación; **2:** Cesión; **3:** Permeabilidad

Las consecuencias de las interacciones envase-medicamento son de diferente naturaleza. En primer lugar, los mecanismos englobados en el epígrafe anterior suponen alteración de la formulación medicamentosa que puede tener distintas consecuencias como pérdida de actividad si es el principio activo el que ha quedado adsorbido, o absorbido en la pared del envase o se ha perdido por permeabilidad. Pero también se pueden perder otros componentes como es el caso de la adsorción de algún conservante a los elastómeros (cierres de viales); en este caso la disminución en la concentración del conservante compromete la calidad microbiológica de la formulación medicamentosa. De forma general, podemos decir que la presencia de extraíbles o lixiviables en la preparación medicamentosa, afecta a su seguridad y eficacia tal y como se plasma en la Figura nº73.

Figura nº73: Mecanismos por los que los lixiviables alteran la seguridad y eficacia de las preparaciones medicamentosas (Jenke, 2007).



Las alteraciones que sufre la formulación medicamentosa por incorporación de componentes del envase o del exterior, que se han incorporado a través del envase semipermeable, pueden ser de distinta naturaleza:

- En el caso de formulaciones líquidas acuosas, cambio de pH con la posible consecuencia de alteración química del principio activo.
- Precipitación del contenido por incompatibilidades con las sustancias añadidas (fundamentalmente extraíbles).
- Modificación de la concentración debido a fenómenos de permeabilidad, lo que puede suponer alteración en la eficacia.
- Dificultades en el procedimiento analítico del principio activo por interferencia de algún componente incorporado (más probablemente extraíbles).
- Modificación en los caracteres organolépticos de la formulación como el color o el olor, debido a la incorporación a la formulación de agentes desconocidos.

Todos los medicamentos son susceptibles de originar interacciones con un material, pero el nivel de esta interacción depende de la forma farmacéutica, así podemos suponer que inicialmente la interacción que se puede producir entre un comprimido acondicionado en un blíster Al/Al no es comparable a la posible interacción medicamento-envase que se pueda producir en una solución inyectable acondicionada en ampollas de vidrio y esterilizadas por calor, después de la dosificación y cierre, o la posible interacción entre los solventes de las tintas de impresión que pueden pasar a través de un envase de plástico e interaccionar con el medicamento acondicionado en él.

Para comentar las interacciones medicamento-envase descritas en la bibliografía consultada, se agruparán según el tipo de material empleado en la fabricación del envase primario: vidrio, plástico, elastómero y metal. En la Tabla nº58 se recopilan de forma general, los posibles problemas o interacciones que pueden surgir entre el envase y la preparación medicamentosa que alberga, así como la posible toxicidad asociada a este fenómeno.

Tabla nº58: Resumen de problemas causados por el material de acondicionamiento primario de medicamentos

	VIDRIO	PLÁSTICO	ELASTÓMEROS	METAL	SPD
DEFECTOS E INTERACCIONES	Deterioro del envase: -Rotura y grietas -Delaminación descamación	Deterioro del envase: -Degradación de plásticos -Modificación del polímero	Deterioro del envase: -Coring		
	Pérdida de componentes de la formulación: adsorción de proteínas	Pérdida de componentes de la formulación: sorción y permeación	Pérdida de componentes de la formulación: sorción y permeación		
	Migración: extraíbles y lixiviables	Migración: extraíbles y lixiviables. Permeabilidad Degradación de plásticos Modificación del polímero	Migración: extraíbles y lixiviables		
TOXICIDAD	Aluminio, arsénico	Dietil-hexil-ftalato (DHEP)	Alergia al látex	Bisfenol A	Infradosificación de medicamentos

1. INTERACCIONES MEDICAMENTO-ENVASE DE VIDRIO

Durante décadas se ha considerado el vidrio como material de elección para fabricar envases que fueran a albergar formulaciones medicamentosas de diferente naturaleza, por su “a priori” baja probabilidad de interactuar con el contenido y aislarlo del exterior.

Las ampollas se consideran el envase de vidrio más adecuado para acondicionar formulaciones inyectables de pequeño volumen. Como están constituidas sólo por vidrio pueden considerarse potencialmente más seguras, en cuanto a las posibles interacciones con el contenido, respecto a otros envases en los que se incorporan otros materiales de acondicionamiento, como el plástico o los elastómeros. Las desventajas de las ampollas de vidrio como envase serían dos, el aseguramiento de la integridad del sellado cuando el cuello de la ampolla se cierra por la acción reblandecedora de la llama y el problema que puede suponer que partículas de vidrio se incorporen a la formulación cuando se rompe la ampolla para extraer el contenido. Esos pequeños fragmentos de vidrio pueden ser inyectados a través de varias vías de administración. La contaminación por esas pequeñas partículas exigirá un tiempo considerable para caracterizar la aparición de lesiones. Por medio de estudios en animales, se pudo demostrar que la infusión de micropartículas de vidrio tuvo como resultado silicosis pulmonar y fibrosis nodular del hígado, del bazo y del intestino delgado. Esas lesiones fueron la causa de los mecanismos de reacción a cuerpos extraños y a embolias. Se demostró que la principal fuente de contaminación de medicaciones por metales son los propios envases, eso se debe a la migración del metal contenido en la fabricación de la ampolla, hacia el interior del recipiente. Cuando ocurre la contaminación exógena por metales (bario, aluminio y otros), estos alcanzan diversos sitios en el organismo. Los mecanismos de defensa celular reaccionan a esa agresión y, como consecuencia, pueden ocurrir varios efectos tóxicos. La calidad y la

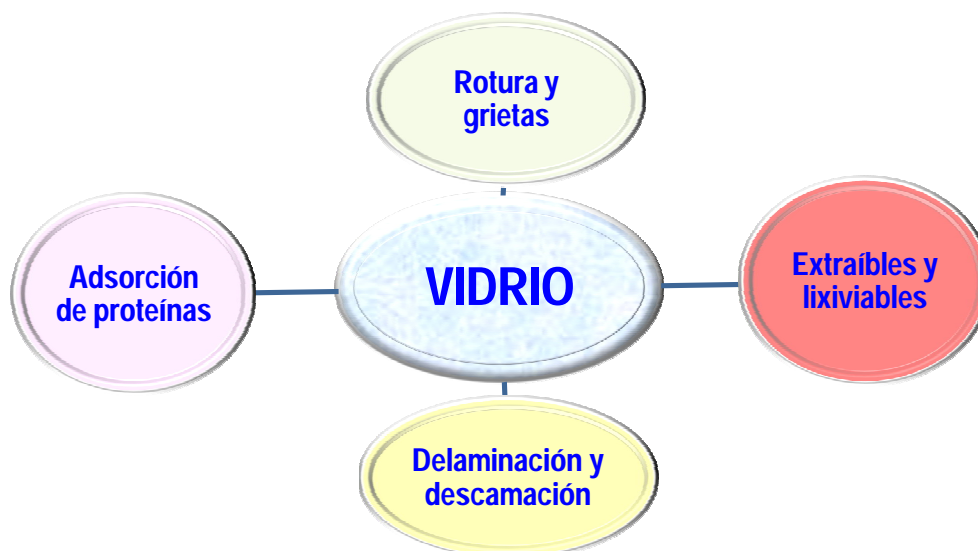
intensidad de las manifestaciones clínicas son directamente proporcionales a la carga tóxica y al tiempo de contaminación. El número de micropartículas de vidrio que contaminan la solución contenida en las ampollas, en el momento de la abertura, varía proporcionalmente con el tamaño de la ampolla y del orificio de abertura. También es factible el riesgo al que está sometido el profesional que manipula las ampollas, existe una cierta tendencia de que después de la abertura, se produzcan proyecciones verticales cortantes que aumentan el riesgo de lesiones. Las ampollas mayores y con un mayor orificio de abertura presentan un mayor riesgo de producir tales proyecciones (Carraretto *et al.*, 2011). Para obviar este inconveniente se han desarrollado ampollas de fácil apertura que puedan abrirse con las manos efectuando una pequeña fuerza de flexión sobre el estrangulamiento. Además de la posibilidad de que partículas de vidrio lleguen al interior en el momento de abrirlas, en las ampollas con banda cabe, además, el riesgo de que se viertan partículas volátiles de la pintura, riesgo que no existe con las ampollas OPC (sólo un punto del estrangulamiento) ni con las ralladas (el aro indicativo de pintura queda por encima de la zona de ruptura). Aunque los nuevos medicamentos que se registran en Estados Unidos no se presentan acondicionados en ampollas de vidrio, en el resto del mundo, las ampollas siguen siendo el envase de acondicionamiento de elección que alberga soluciones estériles (Sacha, 2010; Hernández y Navascués, 2000'). En el caso de las ampollas con banda, dado que la banda de pintura tiene un coeficiente de dilatación mayor que el del vidrio, cuando éste se cuece en el horno, se dilata la pintura, lo que provoca el agrietamiento del vidrio (Hernández y Navascués, 2000').

El vial de vidrio es el envase de elección para acondicionar formulaciones inyectables liofilizadas, que se reconstituirán en el momento de la administración. Necesita para su cierre del concurso de un elastómero, el cual, por su naturaleza, tiene más posibilidades de interaccionar con el contenido que el propio vial. En el caso de soluciones inyectables de gran volumen o emulsiones se hará uso de las botellas, de uso común en farmacia hospitalaria.

En el caso de las jeringas precargadas, por ser un material de acondicionamiento tan complejo formado por varios tipos de materiales (vidrio, plástico, elastómero) se incrementa la posibilidad de interaccionar con la solución medicamentosa que alberga, este tema se tratará en profundidad más adelante. Los cartuchos son similares a las jeringas con respecto a tener un producto que se introduce en un tubo de vidrio cerrado por ambos lados con un émbolo de goma y un disco de goma.

En la Figura nº74 se expone de una manera gráfica los principales defectos o problemas ocasionados al emplear el vidrio como material de acondicionamiento primario de medicamentos.

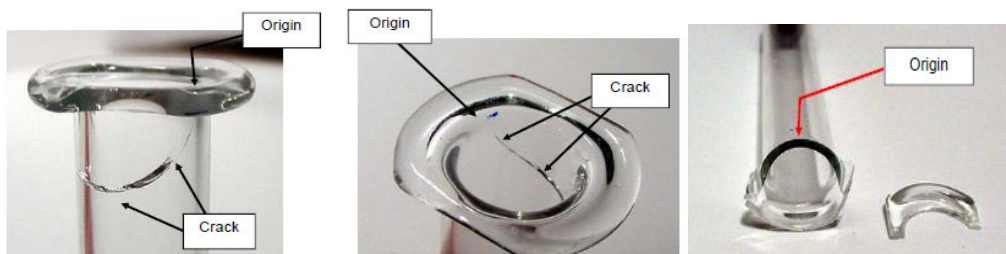
Figura nº74: Interacciones medicamento - envase de vidrio



1.1. Rotura y grietas

Aunque es imposible prevenir completamente los defectos de vidrio, son muy útiles los controles adicionales en el lugar de fabricación para minimizar o eliminar cualquier envase de vidrio defectuoso. En primer lugar, varias empresas han recurrido a la visualización de todas las unidades de vidrio durante la fase de control de calidad antes de liberar los lotes fabricados; en segundo lugar, se debe hacer todo lo posible para minimizar el contacto de los envases de vidrio durante el procesamiento; esto es especialmente importante cuando el vidrio se carga en sistemas de transporte antes de la esterilización por calor seco y la despirogenización, así como en la disposición de los envases antes del llenado (Sacha *et al.*, 2010). Se puede producir rotura del envase durante el uso aunque la fuerza sea normal y también durante el proceso de acondicionamiento secundario. En la Figura nº75 se recogen algunas fotografías que muestran grietas y roturas en el material de vidrio.

Figura nº75: Fotografías de grietas y roturas en el material de vidrio (www.pda.org/Presentation/2009).



1.2. Delaminación y descamación

La delaminación o exfoliación del vidrio ocurre cuando las capas superiores de una superficie de vidrio se separan y se forman espículas o laminillas que pueden no percibirse a simple vista; esas escamas son boratos alcalinos que emigraron a la superficie interior. Las picaduras del vidrio podrían estar relacionadas con las fases iniciales de la delaminación del vidrio.

La exfoliación es el resultado de varios factores, incluyendo la agresividad de la formulación del producto, la resistencia del vidrio y el control en el proceso de fabricación del vidrio. No todos los tipos de vidrio sufren delaminación, en general los viales preparados por moldeo son menos susceptibles de sufrir delaminación que los preparados a partir del tubo de vidrio ya que las temperaturas usadas son más bajas. Aumenta el riesgo de delaminación cuando la formulación medicamentosa presenta un pH alto ($\text{pH} \geq 8$) y con ciertas formulaciones tamponadas con valor de pH 7 o superior. Las soluciones tampón comunes que pueden causar exfoliación incluyen citrato, tartrato y fosfato. Este fenómeno se puede minimizar con la selección adecuada de la composición del vidrio y el control adecuado de los tiempos y temperaturas durante el proceso de fabricación. Para reducir el riesgo de delaminación se debe formar el envase, sobre todo la parte inferior, con el menor aporte de calor posible. El proceso de lavado y despirogenado se llevará a cabo posteriormente sometiendo el vidrio seco a un ciclo temperatura/tiempo adecuado para el despirogenado óptimo.

Un estudio llevado a cabo por Ennis y colaboradores, ponía de manifiesto que la esterilización de viales puede provocar delaminación de micropartículas de vidrio desde la superficie interna del vial, incorporándose al contenido de la formulación de administración parenteral. Las pruebas de estrés se realizaron mediante la exposición, de frascos llenos, a múltiples ciclos de esterilización, seguido de pruebas de estabilidad acelerada. La incidencia de la delaminación se determinó mediante un examen visual, oscurecimiento de la luz y métodos microscópicos. Se examinó la superficie interna de los viales suministrados por distintos proveedores por microscopía electrónica de barrido, de forma que los viales del proveedor A mostraron superficies lisas, mientras que los viales de los proveedores B y C muestran imperfecciones extensas en la superficie, tales como picaduras y/o depósitos. Estas imperfecciones se localizan en la pared del vial, en la parte inferior, y aumentan con el tratamiento por sulfato. La delaminación tiene mayor incidencia en los lotes de los viales con imperfecciones, de este modo, los frascos suministrados por el proveedor A mostraron la menor frecuencia de exfoliación. El tratamiento con sulfato y el pH elevado resultaron ser factores que incrementaban la incidencia de delaminación hasta alcanzar valores del 100%. Estos resultados demuestran la importancia de la morfología de la superficie creada durante el proceso de formación del vial (Ennis *et al.*, 2001).

La presencia de partículas en un vial es un defecto de fabricación que obliga a que se elimine (Akers y Nail, 2002), pero el problema surge cuando estas partículas heterogéneas subvisibles se agregan durante el almacenamiento y se transforman en partículas de un tamaño ya visible con el ojo desnudo. Aunque los estudios de

estabilidad se llevan a cabo en los envases definitivos, es difícil prever cómo pueden evolucionar las partículas infravísibles.

Otro tipo de partículas contaminantes que se pueden encontrar en los envases de vidrio tipo I, son las partículas de sulfato de bario que aparecen en formulaciones parenterales. Su origen es, en parte, de la cesión de óxido de bario (componente del vidrio) el cual reacciona, por ejemplo, con el agente antioxidante de mayor utilización: bisulfito. Para aislar e identificar este tipo de componentes cedidos a través del vidrio existen procedimientos específicos (www.pda.org/).

1.3. Adsorción de proteínas

Las proteínas tienen capacidad para adherirse a materiales de uso tan común como el vidrio y el plástico. La Tabla nº59 incorpora algunos ejemplos de la pérdida de proteínas por adsorción a diferentes superficies, este resumen subraya consecuencias indeseables potencialmente derivadas de la adsorción, especialmente en soluciones de baja concentración (Mathest, 2010).

Tabla nº59: Adsorción de proteínas a diferentes superficies

PROTEÍNA	SUPERFICIE	CONCENTRACIÓN	PÉRDIDA DE PROTEÍNA	REFERENCIA
Insulina	Frascos de vidrio	30 U/l	52% pasados 5 minutos	Petty y Cunningham 1974
Secretina	Envases de vidrio tratados con silicona	40 CHR unidades/ml	20%	Ogino, Noguchi, y Terato, 1979
Cetrorelix	Viales de vidrio y plástico	0,2-0,4 µg/ml	30% pasadas 2 horas	Grohgan, Rischer y Brandl 2004
Factor VIII	Minibolsas de PVC	146 IU/ml	Aproximadamente 60% después de 48 horas	McLeod <i>et al</i> , 2000
Interleucina- 2	Caucho de silicona Catéter	50-100 µg/ml	Aproximadamente pérdida del 90% de actividad después de 24 horas	Tzannis <i>et al</i> , 1996
Calcitonina de salmón y albumina de suero bovino	Vidrio y polipropileno	24-150 µg/ml	30-75% pasadas 12 horas	Duncan, Lee y Warchol 1995

La principal consecuencia de la adsorción es la pérdida de proteínas en la formulación. La solución al problema sería el correspondiente aumento de la

concentración inicial del componente activo, lo que repercute en un aumento en el coste. Por otra parte, la formulación puede estabilizarse con cambios en el pH y la fuerza iónica o mediante la adición de excipientes adecuados, sin embargo, estos cambios en la formulación están limitados por una parte por la estabilidad de la proteína y por otra parte por su compatibilidad. En muy raras ocasiones se somete a cambios a la propia proteína con la intención de reducir su tendencia de adsorción. Otra opción es la selección de material de acondicionamiento adecuado que tenga pocas posibilidades de formar enlaces con la proteína.

Proteínas recombinantes y su formulación

En la mayoría de los casos, las proteínas se administran por vía parenteral como una solución acuosa, aunque también es posible encontrarlas como producto liofilizado que es reconstituido antes de la administración. A fin de preservar la actividad biológica de la proteína, la formulación debe garantizar la integridad de su conformación. En términos de estabilidad de la proteína, los factores más importantes son el pH y la fuerza iónica. Además, se deben considerar múltiples excipientes, entre ellos las sustancias amortiguadoras de pH, azúcares, polialcoholes, aminoácidos, sales y tensioactivos, por desempeñar un papel importante en la preparación. Los principales desafíos en el desarrollo de la formulación de las proteínas hidrofóbicas es que son de baja solubilidad y además, a menudo se combina con una fuerte tendencia a la adsorción. La albúmina sérica humana (HSA) se utiliza con frecuencia como excipiente para superar estos problemas. Debido a varios inconvenientes con HSA, se deben encontrar nuevas maneras para eludir el uso de este excipiente en las formulaciones de proteína. Una posible solución consiste en seleccionar un pH de la formulación adecuada y la fuerza iónica en combinación con los excipientes que proporcionan la suficiente estabilidad y solubilidad de la proteína hidrofóbica (Hawe et al., 2007).

Inmunogenicidad de proteínas

Por rotura de la tolerancia inmune, la terapia puede fallar, o se puede inactivar una proteína autóloga con una actividad biológica esencial, un ejemplo lo tendríamos en la aparición de eritroblastopenia en pacientes medicados con eritropoyetina, que se produjo por un cambio de formulación. Los factores que influyen en la respuesta inmune son la tolerancia inmune del paciente, pauta posológica, vía de administración y duración del tratamiento, propiedades intrínsecas de las proteínas tales como secuencia, estructura tridimensional y patrón de glicosilación, además de todo el proceso de fabricación, cierre del envase, almacenamiento y manipulación.

Modificación de las superficies de envases de vidrio para productos farmacéuticos parenterales

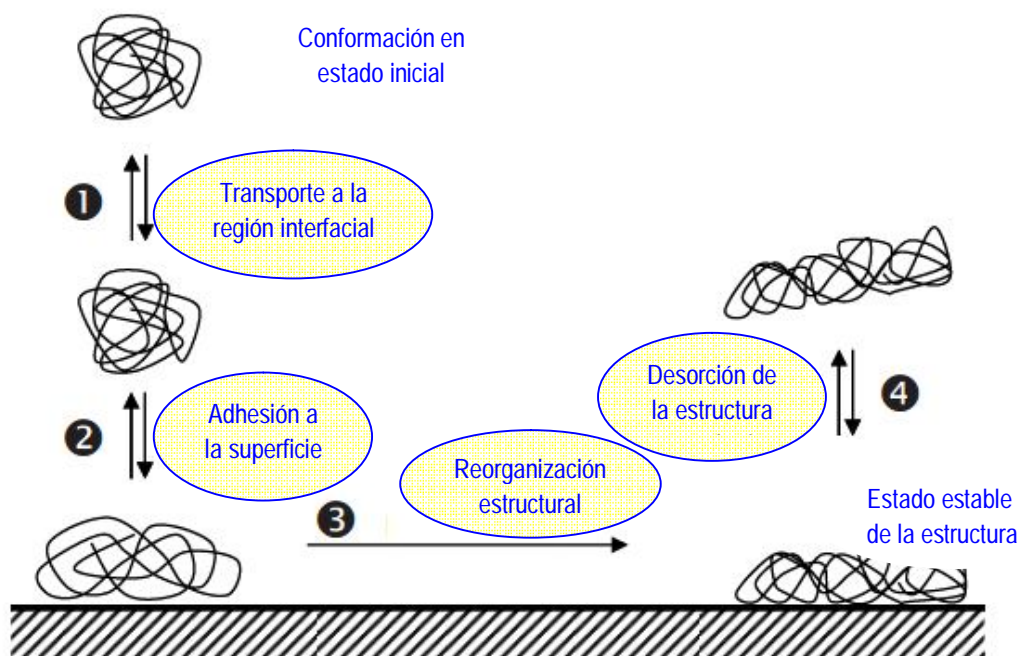
Existen numerosas formas de modificar la superficie de los envases de vidrio, tales como revestimientos o modificaciones químicas para mejorar sus características, sin embargo, sólo unos pocos se aplican en la industria farmacéutica, siendo el de mayor relevancia el recubrimiento con aceite de silicona (siliconización). Este tipo de hidrofobización se aplica a menudo a jeringas precargadas como lubricante para el

émbolo de goma, a fin de facilitar su circulación dentro del tubo. Además, ajustando la hidrofobicidad de la superficie, se incrementa la estabilidad de la superficie del vidrio frente a la corrosión. Sin embargo, esta siliconización puede repercutir en un aumento de la adsorción de la proteína a la superficie del envase de vidrio. Además, a pesar de la aplicación de calor en el proceso de cocción, el aceite de silicona se puede parcialmente separar de la superficie y llegar a la solución; se sospecha que las gotas formadas inducen la agregación de proteínas.

Adsorción de proteínas en la interfase sólido/líquido

Las proteínas son intrínsecamente tensioactivas y tienden a acumularse en las interfases. Los pasos individuales que participan en el proceso de adsorción de una molécula de proteína en la interfaz líquido/sólido, así como su liberación, se representan en la Figura nº76.

Figura nº76: Representación esquemática del mecanismo de adsorción de proteínas en una superficie sólida (Norde y Haynes, 1995).



Se puede diferenciar entre:

1. El transporte de la molécula de proteína desde la solución hacia la superficie por difusión y convección, influenciado por el potencial electrostático de la superficie sólida.
2. La interacción de la proteína con la superficie. La adhesión de la proteína es impulsada por una disminución de la energía de Gibbs en el sistema. Teóricamente, la adsorción de proteínas "per se" es un paso reversible, mientras que en la práctica, se observa principalmente irreversibilidad. La razón de este fenómeno es que las proteínas normalmente interactúan con la superficie sólida a través de varias regiones de contactos al mismo tiempo,

dependiendo de los aminoácidos que los componen, su tamaño y sus propiedades generales físicas y químicas. Por lo tanto, pueden surgir cambios en la estructura secundaria o terciaria de las proteínas.

3. La optimización de la unión proteína - superficie. Con el tiempo, el número de puntos de interacción se incrementa con la posibilidad de reestructuración molecular simultánea. Especialmente en superficies hidrofóbicas, a menudo surgen alteraciones de la estructura secundaria y terciaria de las proteínas, causada por interacciones hidrofóbicas.
4. Desorción y difusión hacia la solución. Esto es menos probable para proteínas extendidas que para las que conservan su estructura inicial debido a un elevado número de puntos de interacción con la superficie y una unión más estable después del desdoblamiento de la proteína.

Factores que influyen en la adsorción de proteínas terapéuticas a superficies sólidas (Mathest, 2010)

El grado de adsorción, así como la estabilidad estructural y la irreversibilidad, dependen predominantemente de tres componentes principales, que son las proteínas, la superficie sólida y la composición de la formulación.

Norde clasificó las proteínas en “proteínas duras” y “proteínas blandas” de acuerdo con su comportamiento de adsorción. Las primeras (las duras) solo se adsorben sobre superficies hidrofílicas por atracciones electrostáticas. Por el contrario, las proteínas blandas son estructuralmente más lábiles y se adsorben en superficies hidrofílicas, incluso en el caso de condiciones electrostáticas repulsivas por reorientación estructural. En la Tabla nº60 se recogen los factores que condicionan la adsorción de proteínas en superficies sólidas.

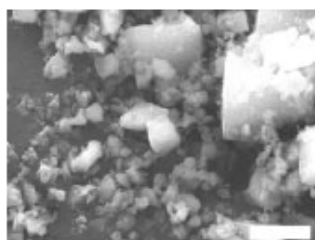
Tabla nº60: Selección de factores importantes que influyen en la adsorción de proteínas a superficies sólidas.

PROTEINA	SUPERFICIE DE ADSORCIÓN	FORMULACIÓN
Distribución de los aminoácidos en la superficie	Composición química	Valor de pH
Tamaño molecular	Hidrofilia/ hidrofobia	Tipo de solución tampón
Estructura 3D en la solución	Energía interfacial	Fuerza iónica
Carga neta / localización de proteína (punto isoelectrico)	Carga (signo)	Polaridad / constante dieléctrica
Distribución de carga en la superficie de la proteína	Densidad de carga	Excipientes (azúcares, polioles y surfactantes)
Estabilidad de la proteína	Potencial donador o aceptor de electrones. Influencia estérica (rugosidad de la superficie)	

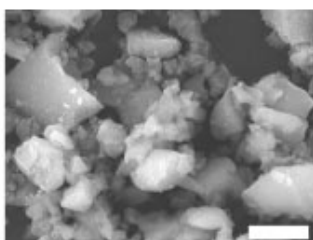
Diversos estudios demuestran que la composición de la formulación de proteínas, especialmente el valor del pH de la solución acuosa, es de suma importancia para el comportamiento de adsorción. Por otra parte, con una fuerza iónica constante, el máximo de adsorción pH dependiente dependerá del valor del punto isoeléctrico de la proteína. Esto se explica por el aumento en la estabilidad de la proteína, dado que se requiere a este pH menos espacio por molécula y disminuye la repulsión electrostática entre las moléculas de proteína, resultando un empaquetamiento denso en la superficie. Xu y colaboradores (Xu *et al.*, 1997) argumentan que la adsorción de proteínas es mayor cuando la proteína y la superficie tienen carga opuesta, además aumenta su irreversibilidad. La fuerza iónica de la formulación de proteína afecta las interacciones electrostáticas. Por ejemplo, un alto contenido en sal, puede incrementar las fuerzas de repulsión intermolecular y por lo tanto provocar una mayor posibilidad de adsorción de las proteínas. Además, la adsorción puede verse disminuida entre un 15-90% mediante la adición de un tensioactivo, dependiendo del tipo de tensioactivo, su concentración, así como las propiedades de superficie (Zhang y Ferrari, 1997). La adición de azúcares y polioles, que a menudo se añaden a las soluciones de proteína, parece que muestran un menor efecto en la reducción de la adsorción (Hawe y Friess, 2007). Sin embargo, es posible reducir la adsorción de la proteína mediante la adición de otra proteína, como la albúmina humana (HSA) debido a un efecto de adsorción competitiva, descrito por Lassen y Malmsten para la IgG y el fibrinógeno (Lassen y Malmsten, 1996).

Bee y colaboradores han estudiado la posible interacción entre proteínas terapéuticas, anticuerpo monoclonal (MAB) y micropartículas de vidrio y otros materiales. Han estudiado la adsorción del anticuerpo monoclonal y la reversibilidad de dicha adsorción. Durante los estudios de incubación se observó que la exposición a la interfaz aire/agua (es decir en envase no totalmente lleno) tenía una incidencia significativa en la agregación, independientemente de los efectos de las micropartículas. En la Figura nº77 se plasman las imágenes de diferentes micropartículas y nanopartículas de vidrio (Bee *et al.*, 2009).

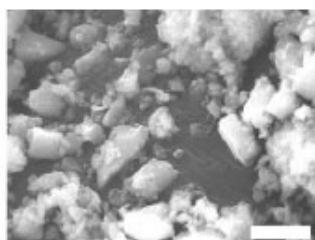
Figura nº77: Imágenes SEM de las micropartículas y nanopartículas usadas en los estudios de adsorción del mAB



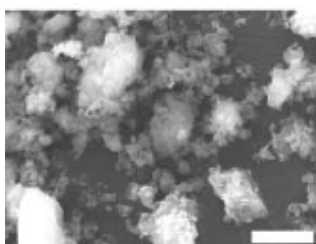
Viales de vidrio esmerilado opaco



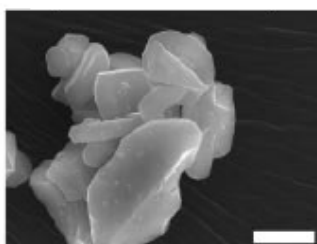
Viales de vidrio opaco (después del lavado con sulfato)



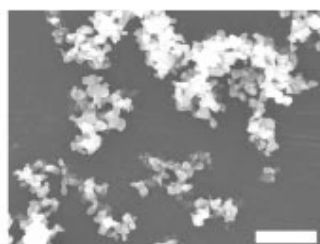
Jeringas de vidrio opaco



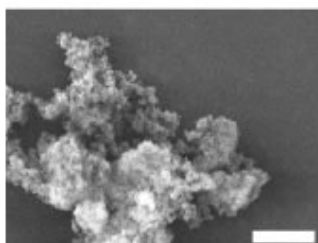
Micropartículas de silicato



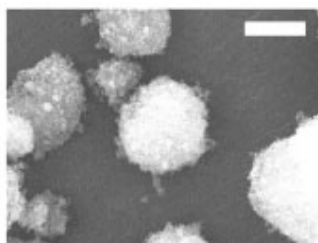
Micropartículas de alumina



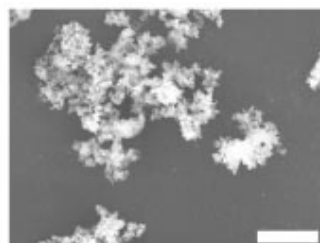
Micropartículas de titanio



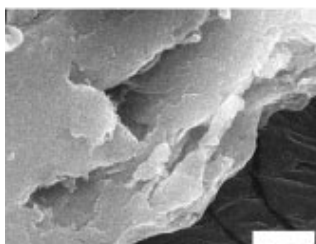
Nanopartículas de silicato



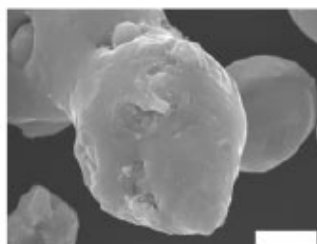
Nanopartículas de alumina



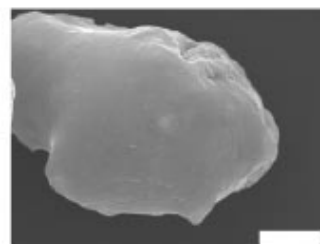
Micropartículas Fe_2O_3



Micropartículas de celulosa



Micropartículas de acero inoxidable

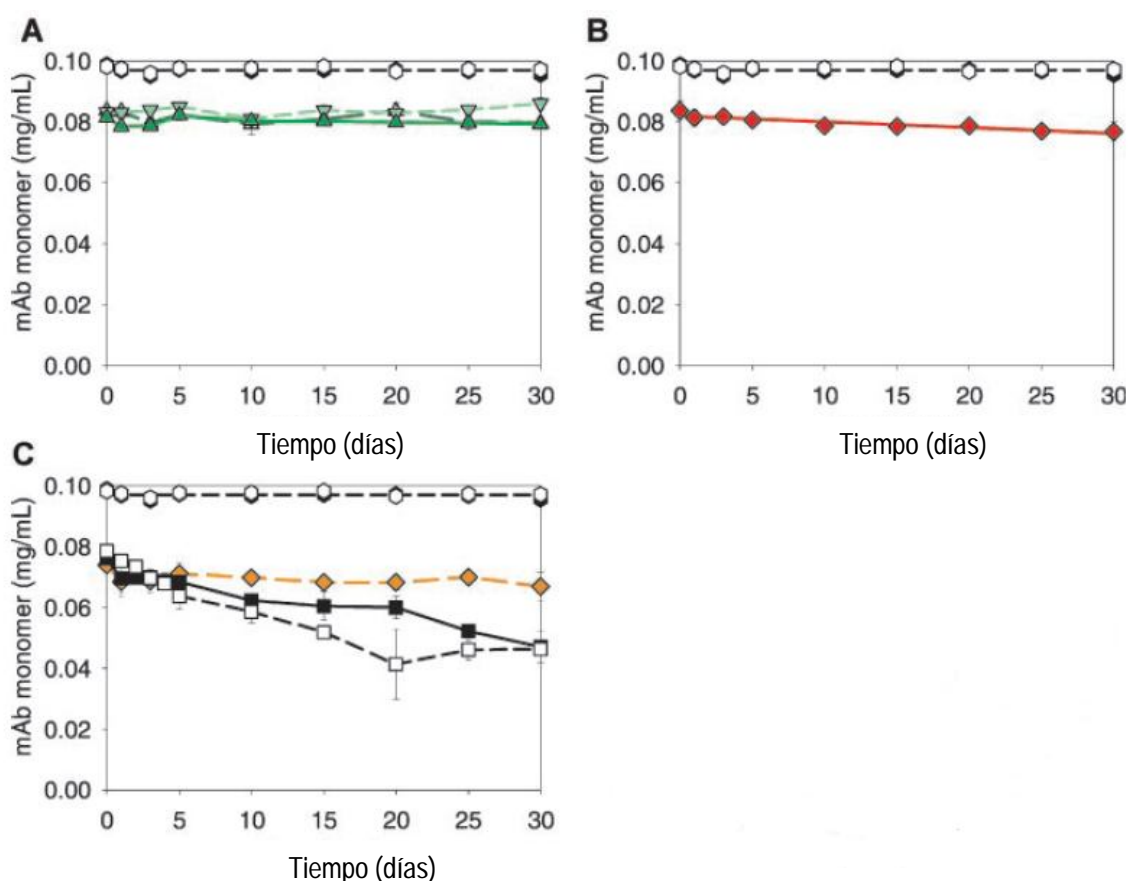


Micropartículas de acero inoxidable (después de la pasivación)

La naturaleza de estas micropartículas, vidrio borosilicado (obtenido de la fragmentación de viales y jeringas), celulosa, acero inoxidable u óxido de hierro, condicionaba la adsorción. Así la celulosa adsorbía preferentemente agregado de la proteína. El vidrio y el óxido de hierro adsorben el anticuerpo monoclonal que no originaba agregación. Las partículas de acero inoxidable producían adsorción irreversible y además provocaban la aparición de agregados solubles. En la Figura

nº78 aparece la concentración remanente de mAb después de haber estado en contacto con micropartículas de distinta naturaleza.

Figura nº78: Incubación del MAB con micropartículas en viales sobredosificados, sin espacio en la parte superior. Los gráficos A, B y C muestran la evolución del AcM monómero en función del tiempo. Control agitado (○); Grupo A: MAB agitado con viales de vidrio (▲); AcM agitada con jeringas de vidrio (▼); AcM agitado con viales de vidrio sin sulfato por lavado (△). Grupo B: MAB agitado con celulosa (◆). Grupo C: MAB agitado con acero inoxidable (■); AcM agitado con acero inoxidable después del tratamiento de pasivación (□), el MAB agitado con Fe₂O₃ (◇).



En un estudio realizado por Hoehne y colaboradores se valora el efecto de la adición de micropartículas de vidrio a tres soluciones de anticuerpo humano. En las condiciones del ensayo los anticuerpos se adsorben de forma irreversible a la superficie de las micropartículas de vidrio. El análisis de la estructura secundaria de los anticuerpos adsorbidos, mediante espectroscopia infrarroja, muestra sólo una pequeña perturbación como resultado de la adsorción, lo mismo sucede con la estructura terciaria. Por el contrario, la adsorción a las micropartículas de vidrio en suspensión, induce una desestabilización significativa del coloide y floculación de la suspensión. La adsorción de la proteína en la superficie de una macropartícula podría servir como núcleo de agregación si la proteína se desplegara (parcialmente), con lo cual podría reaccionar con otras proteínas de la solución formando agregados más

grandes. Por otra parte, la adsorción de la proteína a micropartículas contaminantes podría alterar las interacciones coloidales entre las micropartículas, causando desestabilización coloidal y eventual floculación de las micropartículas de vidrio.

Para comprobar si la adición de partículas microscópicas de vidrio podría inducir agregación o floculación a través de cualquiera de estos mecanismos, se han examinado las interacciones de 3 anticuerpos monoclonales (humAbs) con micropartículas de vidrio. En primer lugar, se midió la adsorción de los anticuerpos a micropartículas de vidrio, la estructura secundaria, terciaria y los cambios en la estabilidad coloidal de las micropartículas. Además, se varían las soluciones en las que se formularon las proteínas; para algunos ensayos, se añade NaCl (140 mM) a soluciones tamponadas de histidina para aumentar la carga electrostática y demostrar la importancia de las interacciones electrostáticas en los comportamientos de adsorción y floculación, mientras en otros ensayos, se incorpora sacarosa (240 mM) para aumentar la estabilidad conformacional de los anticuerpos y valorar la importancia de los posibles cambios conformacionales.

Si la calidad del vidrio o las condiciones de fabricación, conducen a la contaminación de una formulación, con micropartículas de vidrio, se espera que la proteína se adsorba a la superficie de las micropartículas, neutralizando parcialmente la superficie del vidrio, la cual se encuentra normalmente muy cargada. La desestabilización coloidal resultante de las micropartículas (modificación del potencial zeta), podría originar eventualmente su floculación. Curiosamente, esta adsorción no se acompaña de un desplegado cuantificable de las proteínas, que conservan significativamente la estructura secundaria y terciaria original, tampoco se observó nucleación heterogénea de estas proteínas (Hoehne *et al.*, 2011).

- **Aceite de silicona**

Para que la administración a través de jeringas se produzca con movimientos suaves se impregna el émbolo con aceite de silicona, el cual en principio es inocuo, pero la bibliografía recoge distintos casos en los que ha inducido agregación de proteínas. Durante mucho tiempo se ha sospechado que el aceite de silicona puede ser el responsable, en algunos casos, de la agregación en determinados preparados farmacéuticos de proteína, la contaminación de formulaciones de proteínas terapéuticas con aceite de silicona se describió y estudió por primera vez hace más de dos décadas al observar los elevados niveles de glucosa en sangre en pacientes a los que se les había administrado soluciones “turbias” de insulina a través de jeringas de plástico. El análisis de las formulaciones de insulina reveló que el aceite de silicona era el causante de la formación de partículas. En este sentido, Chantelau y colaboradores (Chantelau y Berger 1985). describen en un estudio una contaminación con aceite de silicona de hasta 0,25 mg/ml en un frasco de insulina de 10 ml. Bernstein, calcula que algunos de sus pacientes que usan dosis bajas de insulina podrían tener frascos conteniendo 4 mg de aceite de silicona cuando solo se ha usado 1/3 del vial. El uso de aceite de silicona no se limita a jeringas, también se utiliza como recubrimiento en frascos de vidrio para minimizar la adsorción de proteínas y como lubricante para

evitar el conglomerado de tapones de caucho durante los procesos de llenado (Bernstein, 1987).

Más recientemente Jones y colaboradores han investigado la capacidad del aceite de silicona para inducir agregación en diferentes proteínas, a un determinado intervalo de pH. Para detectar cambios conformacionales que podrían ser responsables de esta agregación, emplean una combinación de dicroísmo circular (CD) y espectroscopia UV. Ninguno de estos métodos produce evidencia de grandes cambios conformacionales o alteraciones en la estabilidad térmica, aunque en un número limitado de casos, se sugiere la posibilidad de alteraciones estructurales menores. La explicación más probable para la agregación inducida por el aceite de silicona es que el aceite tiene efectos directos sobre las interacciones intermoleculares responsables de la asociación de proteínas a través de la interacción con superficies o indirectamente a través de los efectos del disolvente. Para este ensayo se utilizaron cuatro modelos de proteína (ribonucleasa (ARNasa A), lisozima, albúmina de suero bovino (BSA) y concanavalina (ConA). La elección de la solución amortiguadora de pH se basó en la importancia farmacéutica y el estado de oligomerización pH dependiente bien caracterizados de la ConA, la cual al pH más bajo examinado (4,5) es un dímero, a pH 6,5, existe en formas dímeras y tetrámeras y por encima de pH 7,0, la ConA es principalmente un tetrámero. Los parámetros de la solución para el estudio de la agregación fueron seleccionados para permitir la detección de agregados de proteínas debido a la presencia de aceite de silicona durante un tiempo relativamente corto. A 45 °C, la agregación de proteína fue mínima e indetectable en los tres valores de pH en ausencia de aceite de silicona. Al incorporar 0,25% o menos de aceite de silicona en las muestras de proteína, el aumento en la densidad óptica de la proteína no se produjo o era muy pequeño a tiempos cortos, lo que indica que no se formaron los agregados insolubles (aunque no se ha impedido la formación de agregados solubles). Sin embargo a una concentración de aceite de silicona del 0,5% durante un período de 5 horas, las soluciones de proteína exhiben cambios en densidad óptica indicativos de agregación. El alcance y la regularidad de los cambios de densidad óptica dependen de la naturaleza de la proteína y del pH. Aunque el 0,5% de concentración de aceite empleado es algo superior a lo que normalmente se detecta en preparaciones farmacéuticas de proteínas, la cantidad empleada puede considerarse solo como una condición moderadamente acelerada. La ConA se ha definido como una proteína hidrofóbica debido a su adsorción a superficies hidrofóbicas. Los efectos del aceite de silicona sobre la ConA a pH 7,2 en comparación con los obtenidos a otros valores de pH, son menores debido al hecho de que ConA es un tetrámero a pH 7,2, lo que potencialmente reducirá la exposición a la interfaz que podría interaccionar con el aceite.

La agregación más evidente inducida por el aceite de silicona se produjo con la BSA, reflejado en un aumento significativo en la densidad óptica dentro de los primeros 5 minutos en todos los valores de pH investigados. El cambio inicial de OD₃₆₀ para BSA a cada pH fue muy similar. El cambio en el transcurso del experimento dependía del pH. A pH 4,5, la densidad óptica de la suspensión de BSA aumentó ligeramente durante el resto de la incubación. El mayor aumento de la turbidez de BSA se observó a pH 7,2, con un aumento fuerte durante los primeros 60 minutos, seguido

de un aumento más lento durante la incubación. La turbidez de la solución a pH 6,5 aumentó constantemente, aunque a un ritmo más lento que el observado para el sistema a pH 7,2, tras el salto inicial a 5 minutos. Pasadas 5 horas, el valor de OD de la solución de aceite de silicona con BSA a pH 6,5 era casi equivalente a la que había a pH 7,2.

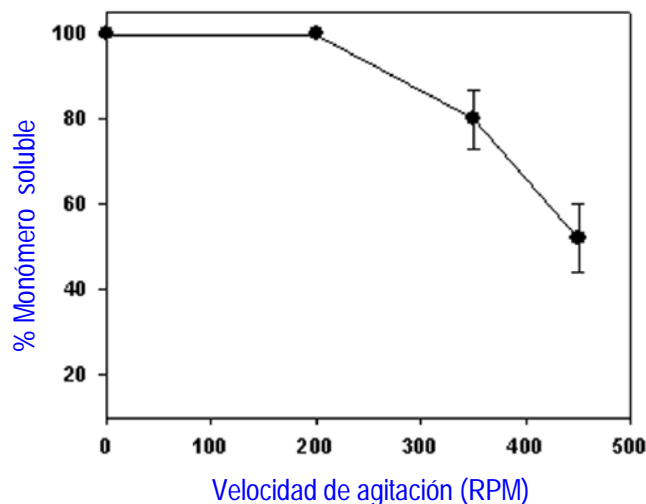
La agregación inducida en la RNasa A fue mayor a pH 4,5. A este pH, el OD₃₆₀ de la dispersión RNasa A/aceite de silicona aumentó 0,2 u durante los primeros 120 min. A pH 6,5 muestra una tendencia similar, pero tuvo un aumento mucho menor en el OD₃₆₀.

El efecto del aceite de silicona en la densidad óptica de la lisozima difiere considerablemente del resto de las proteínas estudiadas. A pH 4,5, el aceite de silicona causó un aumento sostenido en la turbidez durante las 5 horas de ensayo, reflejando claramente la agregación. En contraste, la OD₃₆₀ de las mezclas de aceite de silicona con lisozima a pH 6,5 y 7,2 disminuyó durante períodos prolongados (durante un mínimo de 50-140 y 20-165 minutos, respectivamente).

Los resultados de este estudio de agregación inducida por aceite de silicona de varias proteínas revelan sólo información limitada sobre las tendencias generales. Lo más obvio es que las proteínas más hidrófobas, BSA y ConA, tenían una mayor tendencia a formar agregados que las más hidrofílicas, lisozima y RNasa A. Este resultado sugiere que las interacciones son, al menos en parte, de naturaleza apolar. Todas las proteínas exhiben una tendencia a formar agregados en presencia del aceite de silicona que es pH dependiente. No hubo, sin embargo, ninguna tendencia clara (por ejemplo, punto isoeléctrico de proteínas y el pH de la solución en la que experimentó el mayor (o menor) cambio en densidad óptica) a esta dependencia. Por ejemplo, aunque BSA y ConA tienen puntos isoeléctrico similares (4,9, 4,5-5,5 respectivamente), ConA tuvo la menor agregación inducida por el aceite de silicona por cambio en la densidad óptica a pH 7,2 mientras la solución a pH 4,5 exhibió el menor cambio que BSA. Aunque el aumento de la densidad óptica fue mayor a pH 4,5 para lisozima y RNasa A (dos proteínas relativamente pequeñas con puntos isoeléctricos básicos), los perfiles cinéticos de los datos de densidad óptica indican que son afectados por el aceite de silicona de forma totalmente diferente (Jones *et al.*, 2005).

Thirumangalathu y colaboradores han estudiado la influencia de la agitación y la presencia de aceite de silicona en la agregación de anticuerpos monoclonales en solución acuosa. Partiendo de la base de la agregación de proteínas que induce el aceite de silicona presente en las jeringas y otros dispositivos, que facilita la administración de formulaciones medicamentosas de naturaleza proteica, estudiaron como la agitación aumenta esta agregación, reduciendo aún más el potencial terapéutico del medicamento tal y como se muestra de la Figura nº79, se plasman los niveles de anticuerpos no agregados después de cinco días a 37°C en presencia de aceite de silicona 1,5% p/v (Tampón A5) durante la agitación a diferentes velocidades (Thirumangalathu *et al.*, 2009).

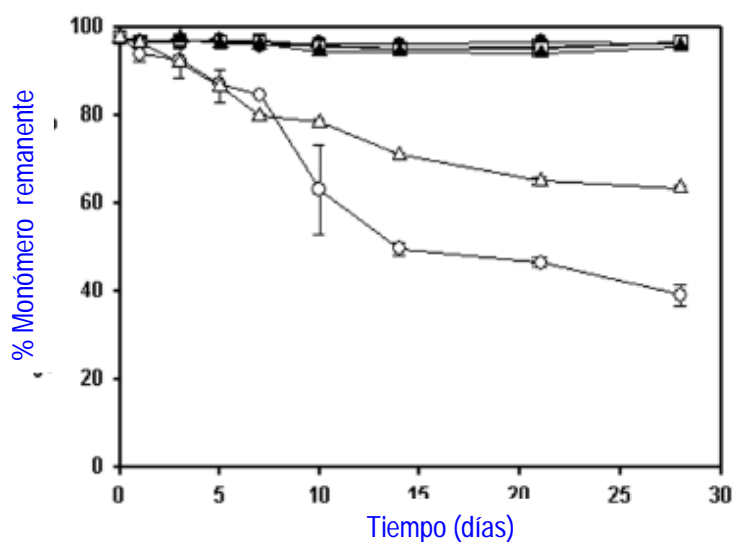
Figura nº79: Efecto de la agitación en la agregación de anticuerpos en presencia de aceite de silicona



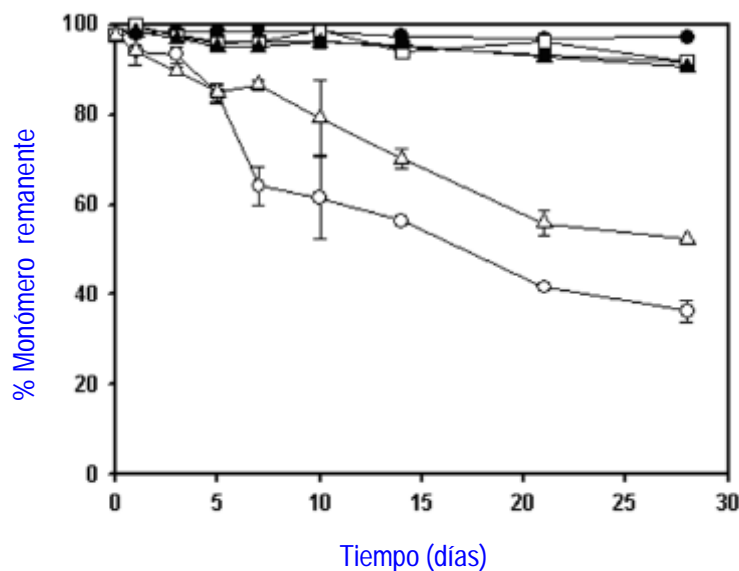
Para reducir este proceso de agregación de proteína ensayaron la incorporación de distintos excipientes como la sacarosa y el polisorbato 20, comprobando que la adición del surfactante inhibía la agregación del anticuerpo IgG1 totalmente durante 30 días tanto a 4°C como a 37°C tal y como se presenta en la Figura nº80.

Figura nº80: % de monómero remanente durante la incubación de anti-SA IgG1 con aceite de silicona en solución tampón A5 en presencia de excipientes, 0,01% de polisorbato 20 y 0,3% de sacarosa. Las muestras se agitan a 350 rpm. Paneles A y B representan muestras a 4°C y 37°C, respectivamente. (●, ○) anti-SA IgG1; (■, □), anti-SA IgG1 + Polisorbato 20; (▲, △), anti-SA IgG1 + sacarosa. Símbolos negros y blancos representan muestras en la ausencia y presencia de aceite de silicona, respectivamente.

Panel A (muestras a 4°C)



Panel B (muestras a 37°C)



- Tungsteno

Las jeringas precargadas han cobrado en el momento actual un gran protagonismo por la comodidad que supone a los pacientes que están sometidos a terapias crónicas con formulaciones de administración subcutánea, habitualmente de naturaleza proteínica. Para formar en la jeringa de vidrio el orificio donde se insertará la aguja, se utiliza de forma habitual un alambre de tungsteno (Figura nº81). Se elige este material por su temperatura de fusión, estabilidad mecánica y baja toxicidad. A pesar de esto, se pueden depositar pequeñas cantidades de tungsteno en la zona superior de la jeringuilla, zona de anclaje con la aguja, y cederse a la preparación medicamentosa que contiene pudiendo provocar precipitación de las proteínas y en consecuencia partículas visibles (Bee *et al.*, 2009').

Figura nº81: Fotografía de la formación del orificio de la jeringa precargada (www.ondrugdelivery.com).



Los aspectos clave del tungsteno se han descrito en detalle por Lassner y Schubert. Según estos autores, la temperatura del dispositivo para realizar el orificio de la jeringa, varía según el proceso, pero en las jeringas de vidrio borosilicatado

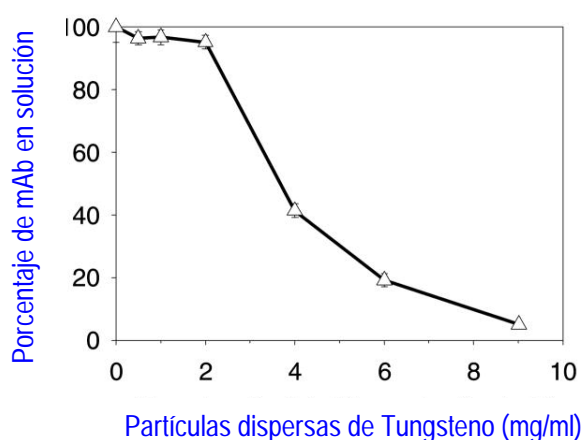
generalmente se requieren temperaturas de 1000–1200°C. El tungsteno metal se empieza a oxidar a óxido de tungsteno (WO_3) a 400 °C, y a 800 °C el WO_3 comienza a sublimarse, por lo tanto la oxidación de tungsteno, el paso a vapor del WO_3 y su deposición en las partes más frías de la jeringa son los responsables de la contaminación de la formulación medicamentosa que alberga la jeringa. También, se sabe que cuando se disuelve el tungsteno metal en solución ácida (sobre pH 6,0) se pueden formar polianiones como el paratungstato-A ($\text{W}_7\text{O}_{24}^{6-}$), paratungstato-B ($\text{W}_{12}\text{O}_{42}\text{H}_2^{10-}$) y metatungstato ($(\text{H}_2)\text{W}_{12}\text{O}_{40}^{6-}$). Por lo tanto, las proteínas acondicionadas en jeringas precargadas podrían estar expuestas a las partículas del tungsteno metal y WO_3 , así como especies de polianiones solubles de tungsteno. Es conocido desde 1919 que además el tungstonato sódico y la formación de especies polianiónicas solubles pueden provocar la precipitación de proteínas de la sangre humana.

Bee y colaboradores realizaron un trabajo cuyo objetivo era investigar los efectos de micropartículas del tungsteno metal, el óxido de tungsteno (WO_3) y la sal soluble tungstato de sodio (Na_2WO_4) sobre la estabilidad de la solución de un anticuerpo monoclonal. Se estudiaron dos posibles mecanismos de formación de partículas de proteínas. El primero fue la posibilidad que el tungsteno o micropartículas del óxido metálico pudieran inducir la precipitación del anticuerpo monoclonal. El segundo fue la posible adsorción del anticuerpo a micropartículas que podría dar lugar a pérdida de mAb soluble. La cantidad de las tres fuentes de tungsteno necesaria para provocar precipitaciones de anticuerpo fue en una solución tampón a pH 5,0. Se evaluó la estabilidad de la formulación de mAb con respecto al tungsteno soluble en soluciones tampón a pH 5,0, 5,5 y 6,0. La velocidad y magnitud de la disolución de las especies de las distintas fuentes de tungsteno soluble cedidas a partir del tungsteno metal y micropartículas de WO_3 se evaluó a pH 5,0. Caracterizan la estructura secundaria de mAb en los precipitados formados por la interacción del anticuerpo monoclonal y especies de tungsteno soluble y se compararon con la estructura secundaria natural. También se estudió la reversibilidad de los precipitados formados en solución tampón a pH 5,0 mediante la resuspensión en tampón fosfato (pH 7,4). Los resultados experimentales mostraron que las micropartículas de tungsteno se pueden disolver en soluciones tampón ácidas, a pH 6 o inferior, para originar polianiones de tungsteno soluble capaces de provocar la precipitación de un mAb cuando la concentración de tungsteno es de al menos 3 ppm. Se confirmó que el tungsteno disuelto era la causa de la pérdida de mAb, porque al incubar la proteína con partículas en suspensión de tungsteno metal o con la sal disuelta de tungstenato sódico (Na_2WO_4) los resultados obtenidos eran casi idénticos. El espectro infrarrojo del precipitado formado mostró que el mAb conservó su estructura secundaria casi como la nativa. Además, el precipitado se podía disolver en solución de tampón fosfato. La especie de tungsteno encontradas en la solución dependía de la concentración de tungsteno, el pH y el tiempo de la solución; al principio, después de la disolución, la especie dominante es el paravolframato-A con concentraciones de tungsteno de 9 ppm o mayores, una vez transcurridas varias horas o días se forman otras especies polianiónicas de tungsteno. En los experimentos llevados a cabo por estos autores se encontró que aproximadamente la mitad del tungsteno estaba en forma de polianiones a una concentración de 5 ppm de tungsteno y pH 5,0. El anión paravolframato-A tiene

una estructura compacta de racimo o cúmulo y como dispone de 6 cargas se piensa que las interacciones electrostáticas con el mAb hacen que la aparición de la precipitación sea tan rápida.

La precipitación de mAb por polianiones de tungsteno era dependiente de la concentración de tungsteno y de mAb, así como del pH de la formulación. La concentración más baja de tungsteno que podría provocar la precipitación del mAb fue de 3 ppm en una solución con una concentración de 0,02 mg/ml de mAb y a un pH de 5,0. La potencia de la contaminación por tungsteno metal destaca por el pequeño número de partículas que serían necesarias para generar los niveles de tungsteno soluble capaces de coagular el mAb estudiado. La precipitación de proteínas inducida por tungsteno solo debe ser preocupante para las proteínas que se formulan en soluciones a un pH 6 o inferior, ya que los polianiones de tungsteno no se forman a pH superior. En la Figura nº82 se muestra cómo se va perdiendo el mAb soluble según aumenta la concentración de micropartículas de tungsteno en dispersión.

Figura nº82: Pérdida de mAb soluble en función de la cantidad añadida de micropartículas de tungsteno.



Factores externos como la vibración o agitación causadas durante el transporte pueden aumentar la velocidad de disolución de las partículas de tungsteno y favorecer el contacto entre la preparación medicamentosa y la parte superior de la jeringa donde se pueden encontrar partículas de tungsteno. Esta situación tiene implicaciones para el análisis y el establecimiento de especificaciones para los niveles de contaminación por tungsteno.

Otros estudios llevados a cabo por Jiang y colaboradores también ponen de manifiesto la relación entre partículas de tungsteno y la agregación de proteínas acondicionadas en jeringas precargadas, haciendo hincapié en que el efecto de la agregación dependerá del pH de la solución empleada, de las especies de tungsteno y la concentración de tungsteno. La agregación de proteínas será mayor cuanto más bajo es el pH de la formulación y mayor la concentración de tungsteno (Jiang *et al.*, 2009).

El problema del tungsteno se puede evitar usando dispositivos para perforar las jeringas de vidrio que estén libres de tungsteno, lo que requiere una forma específica de trabajar en las líneas de fabricación de las jeringas. Algún fabricante de jeringas precargadas, indica en su página web que puede fabricar jeringas usando tecnología libre de tungsteno (www.ondrugdelivery.com).

Consecuencias terapéuticas de la adsorción de proteínas

Los agregados de la proteína pueden causar la respuesta inmune en pacientes tratados con diferentes productos de proteínas terapéuticas. Las consecuencias de estas respuestas inmunológicas pueden incluir la pérdida de la eficacia del producto, choque anafiláctico o la generación de una reacción cruzada con anticuerpos que pueden neutralizar tanto la terapéutica y la proteína endógena. Se piensa que el tamaño de los agregados de la proteína y la conformación de las proteínas que comprende los agregados, son críticos para su inmunogenicidad (Bee *et al.*, 2009).

Schellekens, revisa la incidencia, causas y consecuencias de la administración de proteínas terapéuticas en la formación de anticuerpos. Todas las proteínas exógenas, entre las que se encuentran las terapéuticas, tienen el potencial de crear anticuerpos como respuesta, la incidencia de la creación de anticuerpos como respuesta a las proteínas terapéuticas varía ampliamente, según las proteínas y según los estudios (en función de las técnicas de ensayo utilizado). Los científicos son cada vez más conscientes de la importancia de evaluar la inmunogenicidad de las nuevas moléculas que se introducen en el arsenal terapéutico, y de las moléculas ya existentes siempre que sean modificadas o haya cambiado su proceso de fabricación. La respuesta inmune a las proteínas terapéuticas es de importancia clínica ya que puede repercutir en el desarrollo de la resistencia al tratamiento. Aunque se han propuesto diversos medios para reducir la inmunogenicidad de las proteínas terapéuticas, el seguimiento de los anticuerpos en ensayos clínicos y vigilancia post-comercialización sigue siendo un tema importante para todas las proteínas terapéuticas. Las consecuencias clínicas de la formación de anticuerpos varían con el tipo de anticuerpo presente, por ejemplo, los anticuerpos neutralizantes son más propensos a causar la pérdida de eficacia que los anticuerpos no neutralizantes. La inmunogenicidad de las proteínas terapéuticas puede verse influenciada por muchos factores, incluyendo la genética del paciente, el tipo de enfermedad, el tipo de proteína (humana o no humana), la presencia de conjugados o fragmentos, la vía de administración, frecuencia de dosis, y la duración del tratamiento (Schellekens, 2002).

1.4. Extraíbles y lixiviables en envases de vidrio

No solamente las proteínas son susceptibles de interactuar con el vidrio en el que se acondicionan. La red estructural básica de vidrio, como ya se ha comentado anteriormente, está formada por el tetraedro de óxido de silicio, con cantidades variables de otros óxidos como sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, boro y hierro. El óxido de boro entrará en esta estructura, pero no la mayoría de los otros óxidos que estarán relativamente libres para migrar. Estos óxidos pueden ser lavados en una solución en contacto con el vidrio, particularmente durante el aporte de calor de

la esterilización Los posibles elementos extraíbles del vidrio que podrían migrar a la solución medicamentosa que albergan serían: silicio, sodio, boro, potasio, bario, calcio y aluminio dependiendo de la formulación específica del vidrio utilizado, y en menor medida hierro, magnesio y zinc. Si la preparación medicamentosa contiene Na, K, Mg, Ca, Al, existe la posibilidad de ocasionar un intercambio de iones metálicos con los componentes del envase de vidrio; también es especialmente problemática para las soluciones no tamponadas el intercambio de Na^+ y H_3O^+ . La presencia de aniones fosfato (por ejemplo, tampón fosfato) hace las formulaciones especialmente vulnerables debido a la clara posibilidad del fosfato para formar sales insolubles con cationes de metales divalentes (por ejemplo, calcio, hierro, zinc y magnesio) potencialmente presentes en la superficie interior del vidrio. La cantidad potencial de iones extraíbles en la superficie interior de vidrio depende de su proceso de fabricación; es importante controlar la temperatura y el tiempo de exposición durante el proceso de esterilización del vidrio. Estas soluciones de fosfatos, al igual que las soluciones de citratos, son capaces de disolver partículas de vidrio de los envases que las alberga. Por otra parte, el pH de las preparaciones medicamentosas acondicionadas en envases de vidrio, es un factor determinante para fomentar la posible presencia de lixiviabiles, así en las preparaciones con un $\text{pH} > 9$ existe un riesgo mucho mayor de producirse lixiviabiles que en las que el pH oscila entre 4 y 8 (Sacha *et al.*, 2010).

En la fabricación de algunos envases de vidrio se incorporan elementos que pueden condicionar la estabilidad de la formulación. Así cabe señalar que el color ámbar del vidrio se obtiene por la incorporación de metales pesados, potencialmente fuentes de lixiviabiles, principalmente el hierro (óxido férrico) y el manganeso, que pueden actuar como catalizadores en reacciones de degradación oxidativa. Por otro lado, el calor que se utiliza durante la formación de los viales, afecta directamente al nivel de extraíbles en la superficie de los mismos. Por lo tanto, algunos fabricantes ofrecen viales producidos a bajas temperaturas, denominado como proceso de formación en frío. Esto mejora la resistencia del vidrio para reducir el nivel de extraíbles.

El óxido de aluminio se agrega al vidrio para mejorar su resistencia química, de modo que el vidrio para las preparaciones parenterales contenga normalmente de 2,6 a 6,6% Al_2O_3 . El aluminio que forma parte de la composición de los envases de vidrio, puede migrar a la solución medicamentosa que alberga (Sacha *et al.*, 2010).

Contaminación de las preparaciones medicamentosas con aluminio cedido por los envases de vidrio donde se acondicionan

Se ha estudiado la contaminación por Al en formulaciones parenterales que se acondicionan en envase de vidrio. Se evaluó la contaminación en función de la naturaleza de la formulación. Así se acondicionó en envases de vidrio CNa, ClK, glucosa, heparina y albumina. El aluminio que forma parte de la composición del vidrio se liberaba hacia la solución medicamentosa de diferente forma según la naturaleza del preparado. La riqueza en aluminio de los diferentes envases de vidrio analizado, oscilaba entre un 0,6 y un 3%. Las formulaciones salinas: CNa y ClK eran capaces de

extraer una cantidad de Al del orden de 400 microgramos/l en un periodo de 60 días, mientras que si era glucosa, solo se extraían 150 microgramos/l de Al en el mismo periodo de tiempo o 500 microgramo/l en el caso de las formulaciones de albumina o heparina (Bohrer *et al.*, 2001).

Se ha descrito también la contaminación por Al de soluciones de aminoácidos para nutrición parenteral acondicionadas en envases de vidrio. Se estudiaron soluciones de 19 aminoácidos acondicionados de forma individual en frascos de vidrio. También se incorporaron a las formulaciones agentes quelantes como el EDTA y el ácido nitrilotriacético. Los resultados demuestran que sólo las formulaciones que contenían cisteína, cistina, ácido aspártico y ácido glutámico estaban contaminadas con Al. También los agentes complejantes son capaces de extraer Al desde el envase. La explicación a este hecho se encontró en que la formación de complejos Al-aa o Al-agente complejante venía regida por una constante de estabilidad de tal magnitud que permitía la extracción del Al desde el vidrio del envase lo que ponía de manifiesto la no inocuidad de este envase (Bohrer *et al.*, 2001').

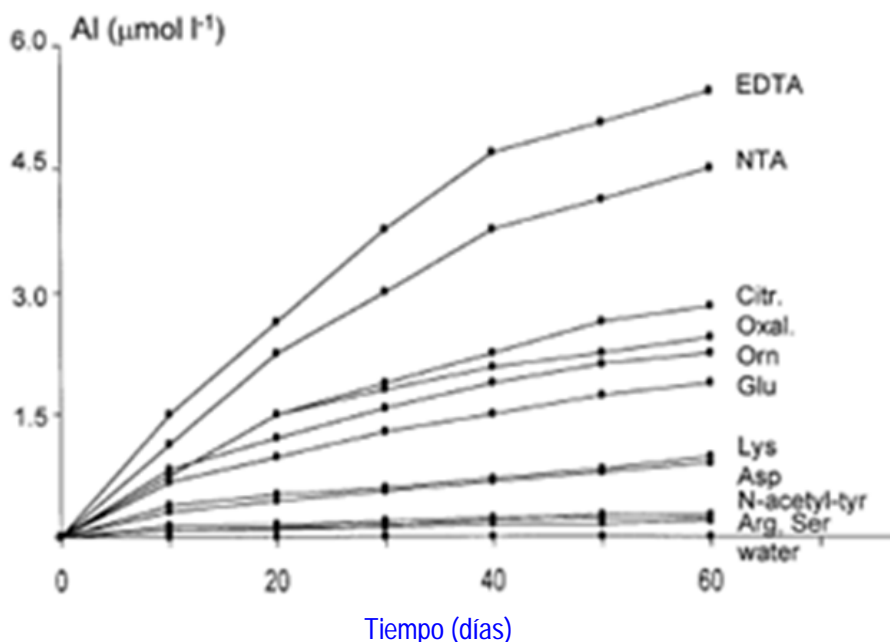
No se puede considerar que la liberación de Al desde el envase sólo esté condicionada por la naturaleza de la formulación medicamentosa, dado que también el proceso de esterilización por calor puede acelerar o aumentar esta lixiviación. Así se ha comprobado que ampollas de vidrio que acondicionan soluciones de nutrición parenteral, sometidas a un ciclo de calentamiento a 121°C durante 30 minutos, cedían distintas cantidades de Al. Incluso si las ampollas se llenaban exclusivamente con agua purificada, después del proceso de esterilización por calor se detectaban niveles de Al del orden de 22 microgramos / litro (Bohrer *et al.*, 2003).

En diversos trabajos publicados en relación a la cesión de aluminio durante la conservación de las soluciones en envases de vidrio, se observó que sólo en algunas de estas soluciones se producía esa cesión. Dependiendo de la concentración y de la naturaleza de la sustancia en solución, varía la cantidad de aluminio cedida desde el envase de vidrio donde se almacena, de esta manera se pueden clasificar las sustancias en tres tipos, las que tienen carácter alcalino, sales que contienen un catión similar al aluminio y sustancias con capacidad para formar complejos; los aminoácidos pertenecerían a este último grupo a pesar de que sólo algunos de ellos se reconocen como complejantes del aluminio. Como la cesión de aluminio puede ser atribuida a la propiedad del vidrio de actuar como intercambiador iónico, en este estudio se comparó el vidrio con una resina de intercambio iónico con Al^{3+} para demostrar que el vidrio puede ser fuente de contaminación por aluminio en soluciones para administración parenteral, debido a la combinación de la afinidad de los aminoácidos por el aluminio con la capacidad del vidrio de comportarse como intercambiador iónico. El estudio tenía dos objetivos fundamentales, en primer lugar mostrar los ligandos que pueden formar complejos con el aluminio, incluidos los aminoácidos, y en segundo lugar, demostrar que el vidrio se puede comportar como una resina de intercambio iónico suministrando iones Al^{3+} capaces de unirse con los ligandos que tienen afinidad por él. A pesar de las diferencias en la cantidad de aluminio extraído por cada aminoácido tras el contacto de la solución con vidrio o con la resina, cuando se ordenaron los aminoácidos según la cantidad de aluminio extraída por cada aminoácido, se observó

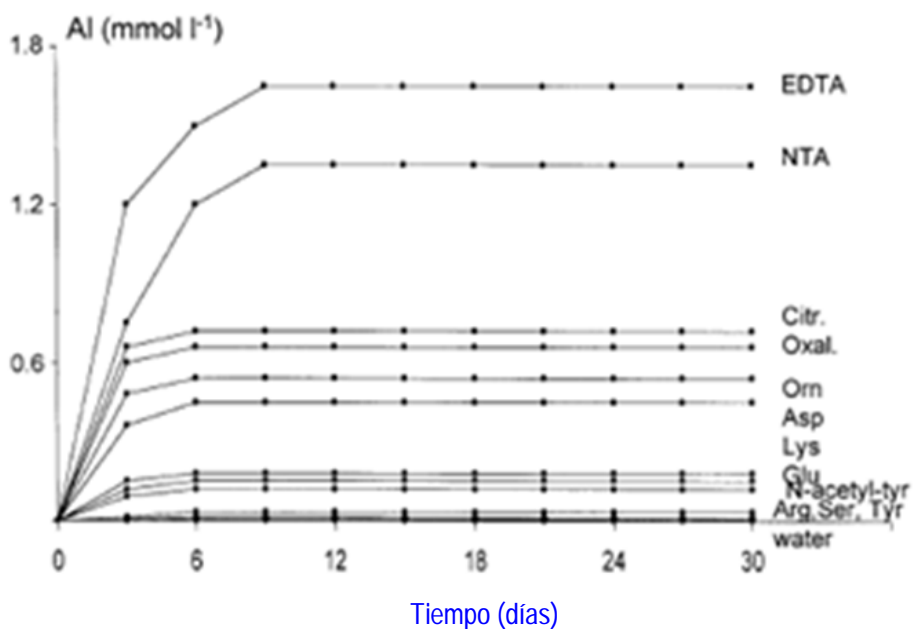
la misma secuencia de extracción. La diferencia en la cantidad de Al extraído entre el vidrio y la resina intercambiadora se puede explicar por la pequeña cantidad de aluminio disponible en la superficie del vidrio. En la Figura nº83 se puede ver que después de 7 días no se extrae más aluminio en el caso de la resina mientras que en el caso del vidrio se sigue produciendo esa liberación incluso transcurridos 60 días.

Figura nº83: Cantidad de aluminio extraído de las partículas de vidrio y de la resina en función del tiempo por la acción de algunos aminoácidos y agentes capaces de formar complejos.

Vidrio



Resina



Siglas: EDTA: ácido etilen-diaminotetraacético, NTA: ácido nitrilotriacético, Citr: citrato, Oxal: oxalato, Orn: ornitina, Asp: ácido aspártico, Lys: lisina, Glu: ácido glutámico, N-acetyl-tyr: N-acetiltirosina, Arg: arginina, Ser: serina, Tyr: tirosina.

En orden decreciente, los datos de extracción obtenidos para el vidrio y la resina son los siguientes: EDTA > NTA > ácido oxálico > lisina > ácido glutámico > N-acetil tirosina ≈ serina ≈ tirosina ≈ arginina.

A pesar de que el vidrio actúa como intercambiador de iones aluminio y consecuentemente se considera una fuente de aluminio, solo se produce este fenómeno, en presencia de sustancias capaces de formar complejos estables con el Al^{3+} (Bohrer *et al.*, 2002).

En otro estudio llevado a cabo también por Bohrer y colaboradores, se ha medido la contaminación por aluminio en 35 soluciones comerciales para nutrición parenteral, incluidos aminoácidos, electrolitos, glucosa, lípidos, vitaminas y albúmina. Se cuantificó también la cantidad de Al debido a las materias primas empleadas para elaborar las soluciones parenterales. Se analizaron individualmente sustancias de diferentes fabricantes y de distinta calidad. Los resultados mostraron que las tasas más altas de contaminación por aluminio incluyen la cistina, NaOH, vitamina C, biotina, gluconato y sales de Fe y Cr, mientras que las contaminaciones más bajas corresponden a lípidos, aminoácidos apolares, glucosa, HCl, ácido acético, KCl, NaCl y heparina. Entre las preparaciones comerciales, la mayor contaminación aparece en el gluconato cálcico seguida por elementos traza, algunas vitaminas, bicarbonato, sales de fosfato y heparina. Así, comparando el Al en los productos comerciales y en las sustancias puras se puede concluir que la contaminación puede ocurrir en las preparaciones parenterales porque el Al es un componente natural en las sustancias químicas. De cualquier manera, cuando se considera la composición y concentración de las soluciones parenterales, la contaminación de gluconato cálcico, algunas vitaminas, fosfatos, bicarbonato y heparina puede no estar relacionada solo con la sustancia pura puesto que la cantidad de aluminio presente en esas formulaciones comerciales es demasiado alta para proceder sólo de las materias primas anteriormente citadas. Por lo tanto, es posible que alguna de las etapas del proceso de fabricación sea responsable de la elevada contaminación de estos productos (Bohrer *et al.*, 2002)

Además de medir la alcalinidad cedida por los envases de vidrio en la realización del ensayo de resistencia hidrolítica, se ha cuantificado la cesión de algunos componentes de las ampollas de vidrio como silicato, borato, sodio y aluminio además de algunas impurezas como cobre y plomo en presencia de soluciones de algunas sales inorgánicas, NaCl, KCl, CaCl_2 , MgCl_2 , NaHCO_3 , NaH_2PO_4 , KH_2PO_4 , gluconato sódico, ácido cítrico y glucosa. Los resultados demuestran que incluso cuando se cede muy baja alcalinidad, los vidrios ceden sus constituyentes en un intervalo de concentración entre 8,8 y 33 mg/l de silicato, 0,9 a 6,9 mg/l de borato, de 3 a 37 mg/l para el sodio y entre 0,5 y 2,4 mg/l para el aluminio. Las soluciones básicas de bicarbonato y gluconato presentan los mayores niveles de los constituyentes cedidos por el envase de vidrio, confirmando que las soluciones básicas tienen la capacidad de atacar y disolver la red de vidrio. La glucosa y el ácido cítrico reaccionan con la superficie del vidrio selectivamente extrayendo aluminio, cobre y plomo.

Mientras el silicato, borato y sodio se encuentran en estas soluciones en niveles semejantes al agua purificada, los niveles de aluminio eran casi 20 veces superiores. La acción específica del citrato y la glucosa puede estar relacionada con la capacidad de formar complejos con los metales. Los resultados indican que incluso los vidrios con mayor resistencia química pueden reaccionar con las sustancias que se acondicionan en estos envases (Bohrer *et al.*, 2004).

- Problemas toxicológicos debidos a la cesión del aluminio

El aluminio es un elemento no esencial al que se exponen de forma frecuente los seres humanos. Está exposición puede ser vía oral a través de los alimentos y el agua o por vía parenteral a través de soluciones contaminadas con este elemento, destinadas a nutrición parenteral o diálisis (Bohrer *et al.*, 2002).

Durante décadas se han publicado artículos sobre la toxicidad del aluminio en bebés y niños, describiendo serios problemas sobre el sistema nervioso central, huesos, daño hepático y anemia. Los signos y síntomas de la toxicidad originada por el aluminio incluyen encefalopatía, demencia, problemas en el desarrollo neuronal, dolor óseo, osteopenia, osteomalacia, anemia microcítica y colestasis. La acumulación y toxicidad es significativa en bebés con función renal inmadura y niños o bebés con fallo renal. La toxicidad potencial más significativa sería en bebés prematuros que requieren concentraciones sustanciales de los componentes empleados en nutrición parenteral con más alto contenido en Al, como son el gluconato cálcico y las sales fosfato. Estos bebés además están expuestos a nutrición parenteral durante periodos de tiempo prolongados.

En un esfuerzo por limitar la exposición de los pacientes al aluminio y prevenir los casos de toxicidad producidos por este metal, la FDA exige a los fabricantes de soluciones para nutrición parenteral de pequeño y gran volumen incorporar cierta información en las etiquetas de sus productos y en los envases. En las etiquetas de las soluciones parenterales de gran volumen se debe especificar que el producto no contiene más de 25 µg/l de Al. A pesar de que no está especificado un límite de Al para las soluciones parenterales de pequeño volumen, los fabricantes deben etiquetar sus productos declarando el contenido máximo de aluminio. La FDA limita la exposición a Al para que sea igual o inferior a 5 µg/Kg/día. Se debería realizar una monitorización periódica en pacientes sometidos a terapias prolongadas con alta exposición a este metal (Poole *et al.*, 2010)

En un estudio llevado a cabo por Mouser y colaboradores, se exponía que el 81% de la contaminación por aluminio en las soluciones para nutrición parenteral, era debida al gluconato cálcico. Es ampliamente conocido que las soluciones de gluconato cálcico, fosfato sódico y acetato sódico forman complejos con el aluminio contenido en el envase de vidrio, durante el proceso de fabricación, por tanto se cree necesario una modificación de este proceso, encontrando formas para producir gluconato cálcico en envases que no sean de vidrio, o desarrollando métodos para combinar gluconato cálcico con cloruro cálcico o acetato cálcico para que la contaminación por Al sea

menor. También se propone a los fabricantes el uso de materias primas de mejor calidad (Mouser *et al.*, 1998).

La exposición crónica a aluminio y la toxicidad relacionada con su absorción es un problema para muchos pacientes con fallo renal. Se han estudiado los medicamentos administrados a pacientes sometidos a tratamiento con hemodiálisis, como posible aporte de aluminio. Además, otra fuente de aluminio, en las preparaciones comerciales, es el aluminio que puede migrar desde el envase de vidrio a la solución que alberga en su interior. Especial atención se debe prestar a los medicamentos inyectables dado que los altos niveles de aluminio encontrados en estas formulaciones entran directamente al torrente sanguíneo. Se aconsejó que los productos destinados a enfermos renales crónicos se reevalúen de forma que contengan sólo componentes con baja concentración de aluminio; se aconseja evitar el uso de excipientes como el estearato de magnesio, celulosa microcristalina y mayoritariamente talco, que contienen altos niveles de aluminio, además se deben evitar aditivos como el ácido cítrico, por presentar elevada afinidad por el aluminio, pudiendo aumentar su absorción (Bohrer *et al.*, 2006).

Contaminación de las preparaciones medicamentosas con arsénico cedido por los envases de vidrio donde se acondicionan

El anhídrido arsenioso (As_2O_3) a temperatura elevada y en presencia de carbono se descompone en arsénico metálico y monóxido de carbono (CO), y este desprendimiento gaseoso es lo que clarifica la masa vítrea fundida, motivo que justifica su uso en la fabricación de envases de vidrio. Además puede actuar como colorante y opacificante.

Las distintas farmacopeas determinan los niveles de arsénico en los materiales y envases de vidrio. Algunos estudios han demostrado que durante el proceso de esterilización, el arsénico puede migrar desde los envases a la preparación medicamentosa que alberga. Se realizó el ensayo de resistencia hidrolítica en ampollas de vidrio que contenían soluciones medicamentosas destinadas a nutrición parenteral, para ello se realiza la esterilización a 121°C durante 30 minutos. Se determinó la cantidad de As (V) y As (III) en estas soluciones después de la esterilización y se llegó a concluir que tanto las soluciones como los envases de vidrio contienen arsénico y que éste migra durante el proceso de esterilización. La cantidad y las formas de arsénico cedidas dependían de la composición de la solución, así mientras As (V) era la especie predominante en el vidrio, las soluciones que contenían sustancias reductoras como la glucosa y las vitaminas presentaban As (III) en mayor proporción. Por tanto, el arsénico se cede desde los envases de vidrio durante el proceso de esterilización por calor y reacciona con los componentes de la formulación según las propiedades reductoras de la solución medicamentosa (Bohrer *et al.*, 2006).

A pesar de su alta toxicidad, el arsénico es un contaminante común de los productos farmacéuticos. Está descrito en las monografías de las farmacopeas, donde no se incluyen generalmente otros metales pesados, y tiene sus propias especificaciones. La cantidad de arsénico no debe exceder de 0,1mg/l en la mayoría

de los productos destinados a administración IV. Este límite, sin embargo, se estableció sin tener en cuenta las especies específicas de arsénico que contribuyen esta cantidad. Se ha descrito la presencia de arsenito y arsenato en soluciones de aminoácidos, sales, vitaminas y lípidos comercializados para nutrición parenteral. Los resultados mostraron que todas las preparaciones comerciales contenían ambas especies de arsénico. Las soluciones más contaminadas con arsénico eran las de gluconato cálcico, bicarbonato sódico, heparina y vitaminas, presentando una concentración total de arsénico entre 62 y 249 microg/l. Los hallazgos más importantes son las diferentes proporciones de As (V) / As (III) en las formulaciones. Mientras que sólo se encontraba As (V) en las ampollas que contenían agua para inyección y soluciones con sales (NaCl, KCl, fosfatos), el As (III) predominaba en las soluciones de vitaminas, gluconato y glucosa. Como eran sustancias reductoras, se investigó la posibilidad de su reacción con As (V) y su conversión a As (III). La esterilización de As (V) en presencia de gluconato, glucosa, ácido ascórbico, metionina, isoleucina, cloruro sódico y agua pura, en autoclave durante 15' mostró que aunque no se encontró As (III) en el agua purificada y la solución de cloruro sódico, aproximadamente el 50% de As (V) se transformaba en As (III). Los resultados muestran que el As (V), especie mayoritaria en estas formulaciones, se puede transformar en As (III) dependiendo de la presencia de sustancias reductoras (Bohrer *et al.*, 2005).

Contaminación de las preparaciones medicamentosas con silicato cedido por los envases de vidrio donde se acondicionan

Otra sustancia que se incorpora al vidrio y que es capaz de migrar, desde el envase de vidrio a la solución medicamentosa, es el silicato, incorporado al vidrio para hacerlo más moldeable y resistente a los cambios de temperatura. Algunos ensayos demostraron este fenómeno. Así, se estudiaron soluciones de aminoácidos, electrolitos, glucosa, oligoelementos y otras como heparina y bicarbonato sódico, almacenados individualmente en envases de vidrio y sometidas a una temperatura de 121°C durante 30 minutos. El ensayo se realizó también solo con agua, donde el pH varía entre 2 y 12. Los resultados demostraron que se produce cesión de silicato durante el ciclo de calentamiento, incluso si el contacto es sólo con agua purificada. El pH influía considerablemente en la cesión, así cuanto más alto era el pH mayor era la cantidad de silicato cedido. Sin embargo, un elevado pH no era el único responsable de la disolución del silicato, así mientras en las soluciones de NaCl, KCl, MgCl₂ y ZnSO₄ y en la mayoría de los aminoácidos, la concentración de silicato era como en el agua purificada (0,1-1,0mg Silicato/l), en las soluciones de acetato sódico, bicarbonato y gluconato, esta concentración era mucho mayor, por encima de 30mg Silicato/l. Estos resultados fueron confirmados por el análisis de productos comerciales, donde en las soluciones de aminoácidos el nivel de silicato oscilaba entre 0,14 a 0,19mg Silicato/l y por otro lado, las soluciones de gluconato cálcico, bicarbonato sódico y fosfato potásico presentaban niveles de silicato de 1 a 4mg/l. A pesar de que el silicato no se considera una sustancia tóxica para el ser humano, es necesario tener en cuenta su presencia en las soluciones destinadas a nutrición parenteral, debido a la introducción directa en el torrente sanguíneo y el gran volumen administrado normalmente, incluso en niños prematuros (Bohrer *et al.*, 2008).

Tanto el silicato como el aluminio pueden ser impurezas concomitantes encontradas en soluciones para uso parenteral. El silicato se puede unir al aluminio para constituir la forma estable hidroxialuminosilicato (HAS), reduciendo la disponibilidad del aluminio. Se investigó esta situación aplicando calor a soluciones para nutrición parenteral acondicionadas en envases de vidrio. Así, cuando la relación silicato: aluminio es >5 , no se encontraba Al libre en la solución, mientras que para una relación <5 , cuanto menor es el valor, mayor es la fracción libre de Al. A pesar de ello, soluciones de algunos aminoácidos, incluso con baja relación silicato: aluminio (<2) la cantidad de Al libre era más baja que la encontrada en otras soluciones. Aunque en soluciones de sales la fracción de aluminio libre supone casi el 100% cuando la concentración de silicato es baja, en las formulaciones de aminoácidos la fracción de Al libre no supera el 50%. Además, incluso para relaciones silicato: aluminio >5 hay una fracción residual de Al libre en las preparaciones de aminoácidos. Se concluyó que la presencia concomitante de aluminio y silicato en soluciones para nutrición parenteral reduce la cantidad de Al disponible debido a la formación de HAS. (Bohrer *et al.*, 2009).

A continuación se recopila en una tabla los problemas ocasionados por el vidrio como material de acondicionamiento primario de medicamentos con las referencias bibliográficas consultadas.

Tabla nº61: Problemas ocasionados por los envases de vidrio

ENVASES DE VIDRIO	
Rotura y grietas	Sacha <i>et al.</i> , 2010
Delaminación y descamación	Ennis <i>et al.</i> , 2001, Akers y Nail, 2002
Adsorción de proteínas	Xu <i>et al.</i> , 1997, Zhang y Ferrari, 1997, Hawe y Friess, 2007, Lassen y Malmsten, 1996, Bee <i>et al.</i> , 2009, Hoehne <i>et al.</i> , 2011, Jones <i>et al.</i> , 2005, Thirumangalathu <i>et al.</i> , 2009, Bee <i>et al.</i> , 2009', Jiang <i>et al.</i> , 2009
Extraíbles y lixiviables en envases de vidrio	Sacha <i>et al.</i> , 2010, Bohrer <i>et al.</i> , 2001, Bohrer <i>et al.</i> , 2001', Bohrer <i>et al.</i> , 2003, Bohrer <i>et al.</i> , 2002, Bohrer <i>et al.</i> , 2002', Bohrer <i>et al.</i> , 2004, Bohrer <i>et al.</i> , 2005, Bohrer <i>et al.</i> , 2008

2. INTERACCIONES MEDICAMENTO - ENVASE DE PLÁSTICO

Los plásticos incluyen una amplia gama de polímeros de diferente naturaleza, lo que puede condicionar unas diferentes densidades, pesos moleculares y características físico-químicas. Lo esencial es que el envase proteja el medicamento del ambiente donde va a ser almacenado, antes y durante su uso, de los efectos del vapor de agua, gases o luz y que cualquier interacción entre los componentes del envase y la preparación medicamentosa que alberga se mantenga por debajo de los niveles adversos que pueden afectar la seguridad, eficacia o estabilidad del medicamento (Jenke *et al.*, 2006).

Al igual que se ha comentado en el apartado destinado a los envases de vidrio como material de acondicionamiento de medicamentos, se pueden producir fenómenos de adsorción o absorción de los componentes de la preparación medicamentosa al envase y migración de los componentes del envase de plástico hacia el medicamento que alberga (Figura nº72: Mecanismos de interacción medicamento-envase). Además, en el caso de los envases de plástico es especialmente importante la permeabilidad y la posibilidad de degradación y modificación del polímero.

2.1. Adsorción y absorción de los componentes de la preparación medicamentosa en las paredes del envase de plástico

La interacción del envase de plástico con la preparación medicamentosa que alberga es un fenómeno bien conocido desde hace muchos años y ampliamente descrita en bibliografía tal y como se refleja en la Tabla nº62.

Tabla nº62: Sorción de ciertas sustancias en distintos tipos de polímeros plásticos (WHO 1974).

Sustancia	Plástico							Referencia
	PA	CP	AM	CA	PE	PV	PPE	
Fenol	X							Nagabhushan <i>et al.</i> ,1969
p-clorofenol	X							Nagabhushan, N. <i>et al.</i> ,1969
Clorocresol	X							Nagabhushan <i>et al.</i> ,1969
Borato de fenilmercurio		X				X		Houta & Leupin, 1969
p-hidroxibenzoatos	X	X	X					Nagabhushan <i>et al.</i> ,1969 Patel & Nagabhushan, 1970 Patel, Personal communication Houta & Leupin,1969
Cloruro de benzalconio		X						Guess <i>et al.</i> , 1962 Powell <i>et al.</i> ,1969
Clorobutanol-14C		X			X			Schoenwald & Belcastro 1969
Fenoxietanol					X	X		Lucas & McCarthy ,1970
Ácido sorbico	X			X				Nagabhushan <i>et al.</i> , 1969 Saski ,1963
Ácido dehidroacético	X							Nagabhushan <i>et al.</i> ,1969
Esteroides					X			Levin <i>et al.</i> ,1965
Violeta de genciana						X		Houta & Leupin, 1969
Yodo						X		Houta & Leupin, 1969
Varios componentes					X			Autian, 1966 Gonzales ,1966 Polack <i>et al.</i> ,1970

PA: Polimetil metacrilato (plexiglás), CP: Capran poliamida (Nylon), AM: Multipolímero acrílico, CA: Celulosa acetato, PE: Polietileno, PV: Cloruro de polivinilo, PPE: Polipropileno.

Los conservantes más volátiles, como **clorbutol**, **fenol** o **2-feniletanol**, se pierden con bastante rapidez a través del polietileno de baja densidad, tanto por absorción como por evaporación en superficie. La pérdida es dependiente de la temperatura, de la concentración de clorbutol y del cierre empleado (Holdsworth *et al.*, 1984).

Se ha investigado la estabilidad de una solución oftálmica de **isopropilo de unoprostona (UI)** en 2 tipos de envases, polipropileno (PP) y polietileno de baja densidad (LDPE). Se determinó la concentración de UI y sus productos de degradación en función del tiempo, y se encontró que la desaparición del principio activo era más rápida en la formulación envasada en LDPE que la envasada en PP; esa menor estabilidad es debida a la adsorción del medicamento en el material de

envasado y en menor grado a una degradación química. La adsorción es dependiente de la temperatura, de forma que disminuyendo la temperatura se reduce la adsorción (Wong *et al.*, 2006).

En algunos trabajos se investiga la pérdida de [propil-butil-paraben](#) en soluciones orales envasadas en envases de PET. Parece ser que la combinación de concentraciones altas de parabenos y el incremento de temperatura (50°C) aumenta la cinética de adsorción de los parabenos (Bergquist *et al.*, 2006).

Se presentan los estudios de adsorción de [clorpromacina](#) en envases de vidrio, polipropileno (PP), polietileno de alta densidad (HDPE), polietilentereftalato (PET), etilen vinil acetato (EVA), y cloruro de polivinilo (PVC). El pequeño volumen de adsorción detectado demuestra que la clorpromazina interacciona más rápidamente con el PVC y HDPE y menos con vidrio y polipropileno. Con los envases ensayados, el orden de estabilidad de la clorpromacina empezando por el más estable fue vidrio ≥ PET > PP > EVA > HDPE >> PVC plastificado con DEHP (Sarsfield y Maloy, 1998).

En un estudio sobre el acondicionamiento de [ceftazidima](#), se ha demostrado que la degradación del fármaco es ligeramente mayor en envases de PVC que en polipropileno aunque la diferencia es pequeña. Los envases de vidrio parecen ser la mejor opción para acondicionar las soluciones de ceftazidima, sea cual sea la temperatura de almacenamiento y el disolvente utilizado (Arsène *et al.*, 2002).

Se comparan los efectos de adsorción de ciertos [medicamentos antineoplásicos](#) en envases de polietileno de baja densidad (LDPE), envases de vidrio y de PVC. Se tomaron muestras a distintos tiempos y se valora el contenido en medicamento por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). En conclusión los fármacos eran estables en los tres tipos de envase, con una mejor estabilidad en envases de vidrio, seguido por LDPE y PVC (Beitz *et al.*, 1999).

Se realizan estudios para establecer la pérdida de [vitamina A](#) en sistemas plásticos de infusión intravenosa utilizados en niños prematuros. Se cuantificó la pérdida de retinol, retinil acetato y retinil palmitato en presencia del emulsificante Tween 20 a varias concentraciones. En un período de 24 horas y con una concentración de 0,0085% de tween 20, se pierde un 17,4 y 33,9% de la dosis inicial de retinol y retinil acetato respectivamente; mientras que del retinil palmitato se conserva el 100%. Cuando se incrementa la concentración del tween 20 al 1% se produce una pérdida del 100% del retinil acetato. Estos datos recomiendan usar en preparaciones multivitaminicas el retinil palmitato mejor que el retinol (Gutcher *et al.*, 1984). La descripción más temprana de la pérdida de vitamina A en envases de plástico aparece en una tesis doctoral defendida en 1962 por Zachman (Zachman, 1962). Un año más tarde Autian en los trabajos de revisión describe las características generales de los plásticos y su utilización como envase para acondicionar diferentes productos medicamentosos (Autian, 1963). Moorhatch y Chiou presentaron datos detallados con respecto a varios factores que condicionan la adsorción del retinil acetato por el plástico. La adsorción aumentaba con la presencia de cloruro de sodio, dextrosa y con el aumento de temperatura (Moorhatch y Chiou, 1974).

Se ha estudiado la estabilidad y compatibilidad de tres fármacos: [nitroglicerina](#), [diazepam](#) y [clorpromazina](#) en bolsas de plástico para infusión. El estudio se ha llevado a cabo en bolsas de PVC y otras multicapa en las que se combinaba el PVC con el plastificante dietilhexilftalato (DEHP). Los fármacos se diluían en dextrosa al 5% o en cloruro sódico al 0,9%. Las soluciones así preparadas se almacenaban durante 8 o 24 horas con y sin protección frente a la luz. Las concentraciones remanentes de fármaco fueron evaluadas por HPLC. También se evaluaron cambios de pH, color y precipitación. Los resultados demuestran que la nueva bolsa multicapa no interacciona con las formulaciones medicamentosas estudiadas, ya que no se detectan cambios de color, pH ni precipitación. Por el contrario los resultados obtenidos con las bolsas de PVC demuestran la incompatibilidad de las formulaciones medicamentosas estudiadas. Esto indica que las bolsas multicapa pueden resultar envases adecuados para el acondicionamiento de las formulaciones medicamentosas destinadas a la administración por infusión (Kambia *et al.*, 2005).

En otro estudio realizado con [nitroglicerina](#), [diazepam](#), [dinitrato de isosorbida](#) y [warfarina sódica](#) se demostró que no se producía adsorción en envases de vidrio, mientras que al envasarse en PVC se produce una pérdida del 55% de diazepam, 23% de dinitrato de isosorbida, 51% de nitroglicerina y 24% de warfarina sódica durante las 24 horas del estudio realizado a temperatura ambiente. La concentración de otros medicamentos estudiados: sulfato de cloroquina, lorazepam, midazolam, clorhidrato de prometacina y tiopental sódico permanece sin cambios tanto en envases de vidrio como en PVC (Martens *et al.*, 1990).

En el año 1983 se llevó a cabo un estudio sobre las interacciones entre distintos materiales plásticos destinados a la práctica médica y quirúrgica, poniéndose de manifiesto que el PVC es el material que más interacciones produce, aunque solo en algunos casos la pérdida de fármaco por sorción con este material era relevante. Por ello, en el trabajo se sugiere que fármacos como [insulina](#), [clormetiazol](#), [vitamina A acetato](#), [algunas fenotiazonas](#), [hidralazina](#) y [tiopentona sódica](#), que presentan fuertes uniones a materiales plásticos de distinta naturaleza, no sean acondicionadas en envases de plástico (No authors: Drug interactions with medical plastics, 1983).

Se ha investigado la estabilidad de [aciclovir](#), [ceftazidima](#), [clindamicina](#), [diazepam](#), [diltiazem](#), [dobutamina](#), [heparina](#), [imipenem](#), [dinitrato de isosorbida](#), [metilprednisolona](#), [miconazol](#), [midazolam](#), [nimodipino](#), [nitroglicerina](#), y [trifluoperazina](#) envasados en vidrio, PVC y polietileno. Todos los medicamentos eran estables en vidrio y en envases de polietileno, mientras que en los envases de PVC se detecta sorción de diazepam, dinitrato de isosorbida, miconazol, nimodipino, nitroglicerina y trifluoperazina (Zeidler *et al.*, 1999).

Las concentraciones de [factor VIII](#) recombinante son estables cuando se administran una vez reconstituidas de acuerdo con las especificaciones del fabricante y sin dilución, vía infusión con jeringa. Sin embargo se pueden producir modificaciones al administrar el factor VIII recombinante, una vez diluido, a los fluidos intravenosos para una mayor facilidad en la administración. Para investigar la estabilidad del factor VIII recombinante durante la administración como una infusión diluida, McLeod y colaboradores realizaron un estudio en el que se almacenó este factor VIII en bolsas

de PVC sin diluir (146 UI/ml) y diluido en diferentes concentraciones (10 UI/ml y 20 UI/ml). Después de 48 horas de almacenamiento a temperatura ambiente, la actividad del factor VIII era de 41,9% respecto a la inicial del factor almacenado sin diluir. Por el contrario en la formulación no diluida almacenada en jeringa no perdía actividad después de 48 horas. Se investigó este hecho y se comprobó que no había evidencia de degradación proteolítica del factor VIII durante el almacenamiento, sin embargo, grandes cantidades del antígeno del factor VIII, se recogieron de las bolsas vacías de PVC después de lavarlas con detergente desnaturalizante. Se concluye que la pérdida de actividad del factor VIII durante el almacenamiento en bolsas de PVC, se debe a la adsorción de la proteína a la superficie del plástico, lo cual puede afectar significativamente la seguridad y los costes cuando se administra el factor VIII recombinante por infusión continua (McLeod *et al.*, 2000).

En un estudio realizado con una solución de [levotiroxina sódica](#) se concluyó que era estable durante 24 horas cuando se acondiciona en envases de vidrio o poliolefinas, mientras que cuando se emplean bolsas de PVC como material de acondicionamiento de la preparación, se pierde un 10% de principio activo tras una hora de almacenamiento (Frenette *et al.*, 2011).

En un estudio realizado en 1997 en el Centro Anderson para el tratamiento del cáncer, se estudió la compatibilidad entre el [citrato de fentanilo](#) (potente agente analgésico) y el [fluoruracilo](#) (en tratamiento cáncer colon) cuando se acondiciona conjuntamente en envases de PVC. Las mezclas de fluoruracilo presentan un pH de 9,0-9,5 y la incorporación a la misma de citrato de fentanilo hace que este último se adsorba en el envase de PVC originando una pérdida del fármaco en la formulación que puede alcanzar el 70% en 24h. Si por el contrario el pH se mantiene en 9,0, pero sin la presencia de fluoruracilo, la pérdida por adsorción disminuye sensiblemente. Para mantener la administración conjunta de ambos fármacos es imprescindible modificar el material de acondicionamiento. Así cuando los envases son de polietileno no tienen lugar la adsorción del citrato de fentanilo (Xu *et al.*, 1997).

Se ha investigado la adsorción de [warfarina sódica](#), [varias benzodiacepinas](#) y otros medicamentos en soluciones acuosas acondicionadas en bolsas de PVC. La cinética de adsorción de la warfarina y el diazepam se determinó por la difusión del componente en la matriz del plástico. La cantidad de warfarina que se adsorbe dependía del pH, lo cual hacía pensar que solo la forma no ionizada era la que se adsorbía.

En la Tabla nº63 se muestran las pérdidas de las sustancias medicamentosas estudiadas, después de un almacenamiento de 8h demostrándose los distintos comportamientos de adsorción: diazepam, medazepam y warfarina no ionizada se adsorbían de forma más rápida y en mayor cuantía, mientras que el pentobarbital sódico y la hidroclorona acetato no presenta una respuesta significativa en estas bolsas.

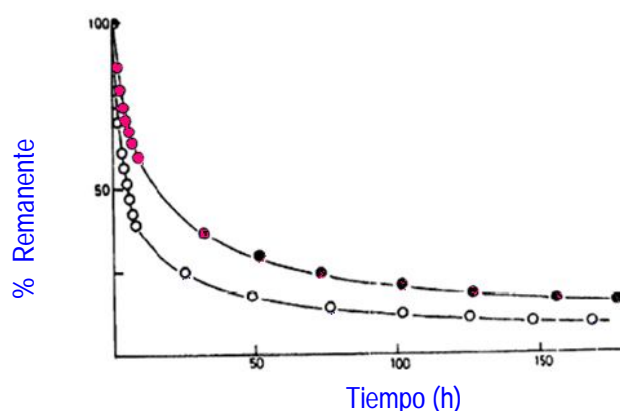
Tabla nº63: Pérdidas de principios activos preparados en soluciones salinas, acondicionadas en bolsas de cloruro de polivinilo (PVC) a 22°C durante 8 horas.

Principio activo	Concentración inicial de soluto (µg/ml)	% de pérdida	
		PVC (100ml)	PVC (500ml)
Diazepam	40	60	31
	120	58	31
Medazepam	40	76	-
Oxazepam	40	22	12
Nitrazepam	40	15	10
Warfarina sódica ^a	20	49	-
Warfarina sódica	20	29	-
Nitroglicerina	200	54	-
Tiopental sódico ^b	30	25	-
Pentobarbital sódico	30	0	0
Hidrocortisona acetato	20	0	0

^a a pH 2 y 4. ^b a pH 4,0 y 7,2

Los resultados que se obtuvieron en este estudio para la nitroglicerina, eran similares a otros realizados con anterioridad (Yuen *et al.*, 1979; Roberts *et al.*, 1983), en los cuales, parece ser que la pérdida de nitroglicerina se debe principalmente a su difusión en el plástico, con lo cual la absorción, más que la adsorción, sería el principal responsable de la pérdida. En este estudio también se ha valorado la influencia de un cosolvente, como el propilenglicol, en la mayor o menor sorción del diazepam en los envases de plástico. En la Figura nº84 se muestra la velocidad y la cantidad de diazepam adsorbida en una solución que contiene el 10% de propilenglicol frente a las soluciones salinas normales. Transcurridas 8 horas, la pérdida de diazepam fue del 60% en el caso de esta última solución y del 40% en la solución a la que se incorporó el propilenglicol. El efecto del cosolvente se puede explicar por un aumento en la solubilidad del diazepam en la fase acuosa y por lo tanto una disminución en la afinidad por el plástico.

Figura nº84 Pérdida de diazepam en soluciones salinas con (●) y sin propilenglicol al 10% (○), acondicionadas en bolsas de cloruro de polivinilo (PVC) en distintos períodos de tiempo y a temperatura ambiente.



Por otra parte, la pérdida por sorción de las soluciones de nitroglicerina, diazepam, oxazepam, nitrazepam, warfarina (pH 2-7) y tiopental sódico acondicionadas en envases de polipropileno, era insignificante (< 3%), salvo en el caso del midazolam (altamente lipófilo) donde esa pérdida suponía el 42% después de 8 horas. Estos resultados muestran que la afinidad de las sustancias medicamentosas por el propilenglicol es mucho menor que por el cloruro de polivinilo (PVC) y que el uso de bolsas de polipropileno es más seguro que el de PVC respecto a la sorción de medicamentos. La insulina, por ejemplo, ve reducida su adsorción cuando se acondiciona en envases de poliolefinas en vez de en envases de PVC (Hirsch *et al.*, 1981). El polipropileno, polietileno y poliolefinas no contienen plastificantes, pues parece ser que el plastificante incorporado al PVC, el dietilhexilftalato (DEHP), es de gran importancia en la adsorción de las sustancias medicamentosas a los envases de PVC (Illum y Bundgaard, 1982).

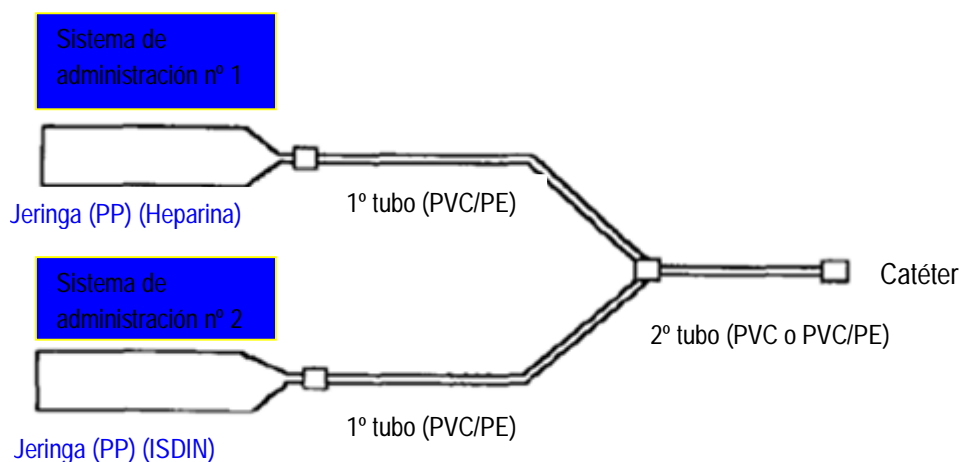
Se ha estudiado la estabilidad de una solución tampón cardiopléjica de **lidocaína clorhidrato**. Se midieron las concentraciones de lidocaína en las soluciones que contenían cloruro potásico, bicarbonato sódico, dextrosa y cloruro sódico. Se almacenaron a $22 \pm 2^\circ\text{C}$ y a 4°C en envases de vidrio y bolsas de PVC de 250 y 500ml; algunas bolsas de PVC de 250 ml no se llenaron del todo para evaluar los posibles efectos producidos al modificar la proporción área superficial / volumen. Se cuantifica la concentración de lidocaína presente en los contenidos de bolsas y envases de vidrio a tiempos 0, 1, 2, 7 y 21 días. Las concentraciones decrecen significativamente en las bolsas de PVC almacenadas a 22°C y en bolsas de PVC sin llenar totalmente, almacenadas a 4°C . La causa de la pérdida de lidocaína parece deberse a la sorción en las bolsas de PVC. Se concluye que la lidocaína es estable en soluciones cardiopléjicas cuando están refrigeradas y almacenadas en envases de vidrio o bolsas de PVC llenas, durante 21 días (Lackner *et al.*, 1983).

Se estudia la compatibilidad de **diazepam, sales de clorazepato dipotásico y midazolam hidrocloreto con bolsas de Stedim 6®**, en comparación con los resultados obtenidos al acondicionarlos en bolsas de PVC. Stedim 6® es un material de polietileno lineal compuesto por varias capas, una de las cuales es más impermeable al aire. Mientras la pérdida de diazepam en las bolsas de PVC supone un 25% y 28% tras 72h de almacenamiento en soluciones de dextrosa 5% y soluciones de cloruro sódico 0,9% respectivamente, la cuantía de la sorción en las bolsas Stedim 6® no excede el 10%. La compatibilidad de las sales de clorazepato dipotásico y midazolam con Stedim 6® fue excelente. La compatibilidad de midazolam en mezclas neutras fue bastante mejor con Stedim 6® (pérdida del 18% después de 72h) que con PVC (pérdida del 66%). Por tanto, se puede concluir que los envases multilaminares parecen ser una solución adecuada para el almacenamiento de mezclas de infusiones medicamentosas lipofílicas (Airaud *et al.*, 1993).

La **viloxazina en forma de clorhidrato** presenta excelente compatibilidad con las bolsas de PVC, pero en el caso de la **clomipramina en forma de clorhidrato**, se perdió una pequeña cantidad (aproximadamente 6-7% en 72 horas) dependiendo del tiempo de contacto. La compatibilidad de los 2 medicamentos con el nuevo material, Stedim 6® (film de polietileno multicapas) era buena (Airaud *et al.*, 1998).

La administración conjunta de **dinitrato de isosorbida (ISDN)** y **heparina** es una práctica médica habitual en la unidad de cardiología de los hospitales. Diversos estudios muestran la incompatibilidad de ISDN con los envases de plástico (Cossum y Roberts, 1981; Lee y Fenton-May, 1981; Remon y Bogaert, 1983; De Muynck *et al.*, 1988, 1991) y de la heparina (Goodall *et al.*, 1980; Tunbridge *et al.*, 1981). También algún estudio ha evaluado el comportamiento de estas preparaciones medicamentosas en envases de polipropileno, polietileno y cloruro de polivinilo tanto si se administran por separado como mezcladas en el tubo para infusión. En la Figura nº85 se muestra el sistema de administración por bombeo en el que la mezcla de las dos soluciones medicamentosas se produce en la prolongación del tubo que tienen en común, antes de introducirse en el sistema vascular del paciente.

Figura nº85: Diagrama de una unidad experimental de infusión simultánea de ISDN y heparina.



Las enfermeras, a menudo preparan las jeringuillas varias horas antes de la administración, por tanto es necesario investigar la estabilidad de ISDN y de la heparina en jeringas de polipropileno durante 8 horas en diferentes condiciones de estudio: para la heparina a temperatura ambiente y en nevera (+4°C); para ISDN a temperatura ambiente con luz y en oscuridad y en nevera (+4°C).

Los resultados que se obtuvieron demostraron que ISDN era estable en jeringas de polipropileno y en tubos de PVC/PE; se considera que una preparación medicamentosa es estable si los cambios observados no superan el 10% de la concentración inicial. Sin embargo, la pérdida del producto ascendía al 30% en tubos de PVC. Varios estudios han demostrado que los compuestos nitrato son fijados por el plástico en dos sentidos, adsorción y absorción (Yuen *et al.*, 1979; Roberts *et al.*, 1983). Los nitratos presentan primero una fase rápida de adsorción (fenómeno de superficie) seguida de una segunda fase más lenta de absorción (el producto difunde dentro del polímero).

En este estudio se ha evaluado la estabilidad de la heparina diluida en glucosa al 5%, o en agua, para preparaciones inyectables (EPPI) acondicionada en PVC o PVC / PE cuando se producía la infusión simultáneamente con ISDN en el mismo tubo. La pérdida de heparina fue la misma que cuando se administraba sola. Las

soluciones de heparina eran estables durante 8 horas en jeringas de polipropileno independientemente del solvente usado (5% de glucosa o EPPI), o las condiciones en las que se almacenaban las jeringuillas (a temperatura ambiente o a +4°C). Las soluciones de ISDN eran estables durante 8 horas en jeringas de polipropileno, se mantuvieran o no protegidas de la luz. Sin embargo, con refrigeración se detectó una disminución de la concentración de aproximadamente el 10% respecto a la concentración inicial, por tanto no era aconsejable mantener las jeringuillas en la nevera. Los resultados mostraban que la absorción o adsorción y cesión de las soluciones medicamentosas estudiadas era un fenómeno aleatorio, esto implica que la administración de estos medicamentos en el paciente podía ser variable, incluso discontinua (Sautou *et al.*, 1994).

En otro estudio llevado a cabo por Kowaluk y colaboradores se expone que la pérdida de [diazepam](#) no se ve afectada por el pH de la solución. La fracción del medicamento que se conserva en las soluciones almacenadas, es independiente de la concentración inicial, pero la cantidad de diazepam que se pierde es mayor a altas temperaturas. La pérdida de diazepam dependía de la longitud del tubo de PVC y la disponibilidad era mayor cuanto más rápida era la velocidad de administración (Kowaluk *et al.*, 1983).

En un estudio realizado por Schneider y colaboradores se comparó el uso de dos tipos diferentes de tubos para infusión de una solución de [clonazepam](#), unos de PVC y otros que no eran de PVC. Las soluciones que contienen [clonazepam](#) o [clonazepam](#) y morfina se prepararon con solución salina normal o agua para inyección como diluyente. Las concentraciones de morfina y clonazepam se determinaron mediante cromatografía líquida de alta resolución. Se observó una pérdida significativa de clonazepam (hasta 50%) en todas las soluciones de infusión a través de tubos de PVC, mientras que las soluciones de infusión a través de tubos que no son de PVC retienen más del 90 % de la concentración inicial de clonazepam. Por tanto se recomienda que cuando se administra clonazepam no se empleen tubos de PVC (Schneider *et al.*, 2006).

Con el fin de evaluar la adsorción de proteínas acondicionadas en envases de plástico y de vidrio de un solo uso, Uettwiller y colaboradores realizan ensayos con dos proteínas modelo usadas en biotecnología: [seroalbúmina bovina \(BSA\)](#), utilizada como referencia en estudios analíticos; y la [inmunoglobulina bovina policlonal G \(IgG\)](#), representante de los anticuerpos monoclonales producidos en la industria. La adsorción se midió mediante un método cuantitativo de análisis de aminoácidos en ciertos periodos de tiempo (cuatro horas, un día, tres días, una semana, o un mes) y temperaturas de incubación de 5°C y 37°C. Las superficies elegidas para el estudio fueron tres películas plásticas con distinta composición (Stedim 71, Stedim 40, EVAM film) y superficie de vidrio tipo I.

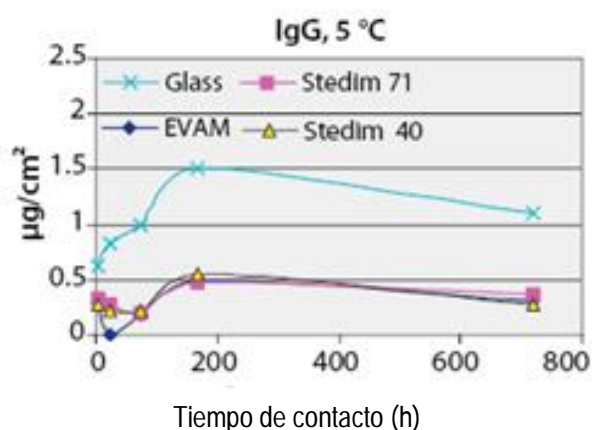
Composición de las películas plásticas empleadas:

- *Stedim 71*: Película multicapa impermeable al vapor de agua y a los gases y con la capa de contacto con el fluido formada por EVA (Etileno Vinil Acetato).

- *Stedim 40*: Película multicapa impermeable a los gases y al vapor de agua, y con una capa de contacto con el fluido de polietileno de baja densidad (LDPE).
- *EVAM film*: Película de Etileno Vinil Acetato (EVA).

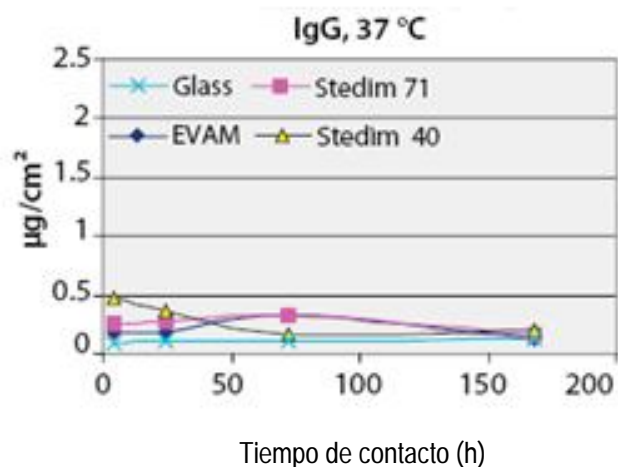
La Figura nº86 muestra la cinética de adsorción de la IgG en el contenedor de diferentes superficies a 5°C. Las tres películas plásticas se comportaron de la misma manera; para cada tiempo de toma de muestra, los valores de la adsorción están por debajo de 0,5 mg/cm² y se mantienen bastante estables. Los valores de la adsorción en superficies de vidrio son tres veces superiores, con un máximo de 1,5 mg/cm².

Figura nº86: Cinética de adsorción de la IgG, para cada tipo de envase tras una incubación a 5°C.



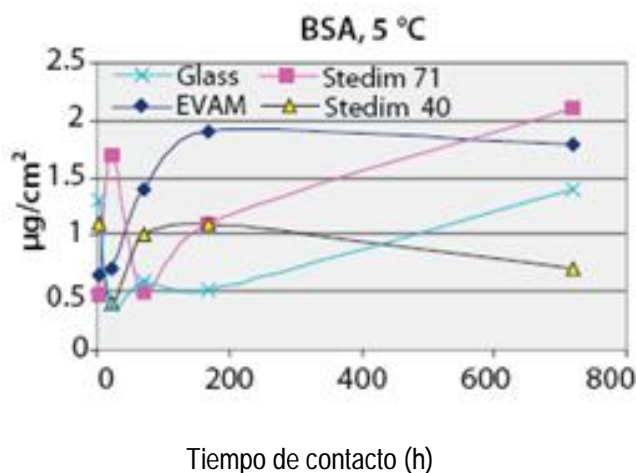
Por el contrario, en la incubación de IgG a una temperatura de 37°C, en los resultados mostrados en la Figura nº87, los valores de adsorción son equivalentes para todos (por debajo de 0,5 mg/cm²) y estables. La temperatura tiene una escasa influencia sobre la adsorción de IgG en la superficie de las películas plásticas, como se muestra al comparar los trazos obtenidos a 5°C (Figura nº86). Para superficies de vidrio, la capacidad de adsorción máxima disminuye aproximadamente 1 µg/cm² con el aumento de la temperatura de 5°C a 37°C.

Figura nº87: Cinética de adsorción de la IgG, para cada tipo de envase tras una incubación a 37°C.



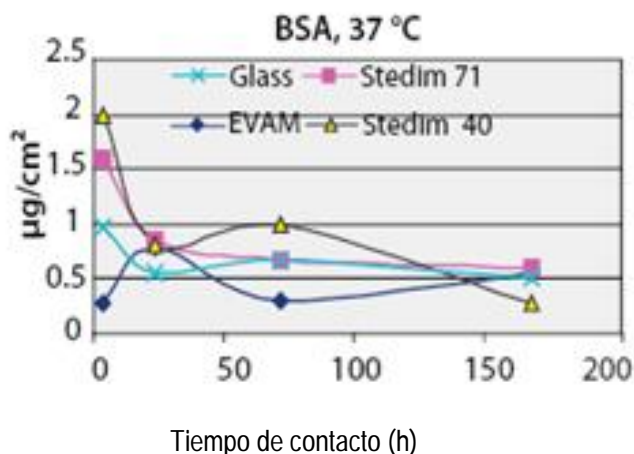
En el caso de la seroalbumina bovina, en la Figura nº88 se muestra su cinética de adsorción en superficies de diferentes envases a 5°C. Aunque todos los valores de la adsorción están por debajo de 2 µg/cm², son mayores que los valores obtenidos con IgG. La adsorción en superficies de vidrio está en el mismo intervalo que en las superficies plásticas.

Figura nº88: Cinética de adsorción de la seroalbumina bovina (BSA), para cada tipo de envase tras una incubación a 5°C.



Como en el caso de la IgG, un aumento en la temperatura de incubación permite obtener valores de adsorción de seroalbumina bovina. Así la Figura nº89 muestra que todos los valores de adsorción de las tres películas plásticas y de vidrio son equivalentes y en todos los casos se obtiene valores por debajo de 2 µg/cm².

Figura nº89: Cinética de adsorción de la seroalbumina bovina (BSA), para cada tipo de envase tras una incubación a 37°C.



La Tabla nº64 resume la máxima cantidad de IgG y seroalbumina bovina adsorbida (µg/cm²) durante un período de almacenamiento de un mes para cada tipo de envase: Stedim Film, EVAM, Stedim 71, Stedim 40 y vidrio. El nivel de adsorción de ambas proteínas almacenadas en películas plásticas es muy bajo, con valores inferiores a 2,1 µg/cm² en cada caso.

Tabla nº64: Máxima cantidad de proteína adsorbida ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) durante un período de almacenamiento de un mes para cada tipo de envase.

	IgG ($\mu\text{g}/\text{cm}^3$)		BSA ($\mu\text{g}/\text{cm}^3$)	
	5°C	37°C	5°C	37°C
Stedim Film				
EVAM	$\leq 0,49$	$\leq 0,32$	$\leq 1,9$	$\leq 0,78$
Stedim 71	$\leq 0,48$	$\leq 0,33$	$\leq 2,1$	$\leq 1,6$
Stedim 40	$\leq 0,56$	$\leq 0,48$	$\leq 1,1$	$\leq 2,0$
Vidrio	$\leq 1,5$	$\leq 0,12$	$\leq 1,4$	$\leq 0,98$

Para llevar a cabo este estudio se fabrican tubos con una capacidad de 10ml utilizando en cada caso los materiales plásticos a evaluar. Lógicamente se ha de hacer una extrapolación ante los resultados de adsorción obtenidos con tubo cilíndrico y los que se obtendrían cuando se utilizase las bolsas fabricadas con estos mismos materiales pero de forma y tamaño diferente. Los resultados de la extrapolación se recogen en la Tabla nº65, en los que se observan los porcentajes de IgG y BSA adsorbidos en bolsas Celsius Pak (Stedim 71) y en bolsas Flexel 3D (Stedim 40), cuando las formulaciones se almacenan a una temperatura de 5°C. Los datos de adsorción obtenidos, como máximo 0,22%, son muy bajos y se puede considerar insignificante de acuerdo con la directriz ICH Q1A. Sin embargo, la adsorción de las proteínas debe evaluarse caso por caso, porque puede variar para diferentes proteínas y en condiciones de formulación diferentes. Lo que demuestra que no siempre los plásticos pueden resultar más susceptibles de interaccionar con la posible formulación acondicionada que el vidrio tipo I (Uettwiller *et al.*, 2006).

Tabla nº65: Máximos niveles de proteínas adsorbidas en las bolsas Celsius Pak (Stedim 71) y en bolsas Flexel 3D (Stedim 40) almacenadas a 5°C.

	Ig G(%)	BSA (%)
Celsius-Paks	$\leq 0,22$	$\leq 0,098$
Bolsas Flexel 3D	$\leq 0,011$	$\leq 0,002$

Hay documentados muchos casos en los que se pone de manifiesto la interacción de proteínas de eficacia terapéutica con el material de acondicionamiento primario (envase y cierre). Así el teflón origina agregación de la insulina, Sluzky y colaboradores han observado que en presencia de teflón se produce una desnaturalización de la proteína por la adsorción a la superficie hidrofóbica, la cual es seguida de una formación de especies intermedias estables que facilitan la macroagregación proteica. En disolución la insulina es un monómero que está en equilibrio con dímeros y hexámeros que son más estables. La conformación del hexámero hace que éste no sea un buen candidato para su desnaturalización en contacto con superficies hidrofóbicas. El dímero tampoco es susceptible de desnaturalizarse por su conformación en el espacio. En consecuencia, de las tres especies de insulina, el monómero es el que tiene más posibilidad de desnaturalizarse

en contacto con una superficie hidrofóbica. Cuando se inicia la agregación es necesario alcanzar núcleos de 170 nm de diámetro para provocar los agregados de mayor tamaño, pero la formación de dicho núcleo es un proceso lento que no se detecta con facilidad. Se ha comprobado que en formulaciones con mayores concentraciones de insulina, el fenómeno de agregación desestabilizante se reduce sensiblemente, esto se debe a que los dímeros y hexámeros de la insulina pueden también adsorberse mediante adsorción reversible, ocupando una mayor superficie en el teflón, disminuyendo el área que pueden ocupar los monómeros y con esto menor probabilidad de desnaturalización. Es decir, hexámeros y dímeros en formulaciones de alta concentración protegen a los monómeros de insulina de la desnaturalización por adsorción al teflón. Para el caso de formulaciones con baja concentración de insulina, estos autores proponen incorporar aditivos del tipo tensioactivos no iónicos derivados de sacarosa, comprobándose una inhibición de la agregación durante más de seis semanas (Sluzky *et al.*, 1991, 1992).

Kueltzo y colaboradores consideran el proceso de congelación-descongelación como un estrés potencialmente dañino para las proteínas terapéuticas que se pueden exponer deliberadamente durante el almacenamiento del fármaco a granel y, accidentalmente, a causa del mal manejo del producto durante el transporte comercial y/o almacenamiento. La principal vía de degradación inducida por congelación-descongelación es la agregación de proteínas. Se estudiaron los efectos de la congelación-descongelación sobre la agregación de un anticuerpo monoclonal IgG2, examinando las condiciones de la solución (pH, y la presencia o ausencia de 150 mM KCl), la concentración de proteína, la tasa de enfriamiento y calentamiento, y el tipo de envase y el material. Además, se determinó el efecto del pH y del KCl en la estructura terciaria de proteínas y la estabilidad térmica con la espectroscopia UV segunda derivada. En general, la agregación de los anticuerpos durante la congelación-descongelación aumentó con la disminución del pH, que se correlaciona bien con los valores de T_m . La agregación fue más frecuente a pH 3 y 4, con los mecanismos potenciales que involucran tanto la formación de la agregación de los estados propensos a la conformación, así como la adsorción y la desnaturalización de las diferentes interfaces. Aunque todos los parámetros examinados han demostrado algún efecto sobre la formación de agregados solubles, el efecto de los materiales del envase fue especialmente pronunciado. Las muestras acondicionadas en recipientes de plástico o de vidrio, contienen pequeñas cantidades de agregado, sin embargo, el almacenamiento en recipientes de Teflón® dio lugar a niveles significativamente más altos de formación de agregados (Kueltzo *et al.*, 2008).

2.2. Extraíbles y lixiviables en envases de plástico

Es muy frecuente en el caso de aditivos como plastificantes, estabilizantes o antioxidantes. Ocurre cuando formas farmacéuticas líquidas o semisólidas se acondicionan en envases de plástico, sin embargo es menos frecuente en el caso de comprimidos o cápsulas tal y como se ha comentado anteriormente. Entre los factores que condicionan esta migración de componentes del envase a la preparación se

encuentran el tiempo de almacenamiento, pH, temperatura, superficie de contacto y naturaleza de la solución almacenada. Parece ser que al usar envases de PVC de diferentes proveedores nos podemos encontrar con diferentes tipos y cantidades de lixiviables.

Además de la contaminación producida por el envase definitivo donde se va a acondicionar el medicamento, también se puede producir contaminación de las sustancias medicamentosas con materiales plásticos con los que se pone en contacto durante su producción. El contacto directo de tales piezas de plástico (tubos, juntas, filtros y recipientes de almacenamiento temporal) con la preparación medicamentosa, en algún momento de su producción, plantea la posibilidad de que contaminantes relacionados con el plástico pueden estar presentes en el producto terminado (Jenke *et al.*, 2006).

2.2.1. Migración de antioxidantes y conservantes en envases plásticos

Las poliolefinas comerciales necesitan la adición de sustancias como estabilizantes y antioxidantes primarios para preservar sus características mecánicas y físico-químicas durante el proceso de fabricación de envases en las condiciones de uso. Estas sustancias son susceptibles de sufrir migración (Marcato *et al.*, 2003, Ferrara *et al.*, 2001; Haider y Karlsson, 2002). Numerosas publicaciones se refieren a la migración de aditivos antioxidantes desde envases de medicamentos y cosméticos a su contenido, la mayoría de los estudios se han realizado en formulaciones acuosas.

Se ha estudiado la migración del antioxidante Irganox 1010 (pentaerythrityl tetrakis (3,5-di-tert-butil-4-hidroxifenil) propionato) y el Irgafos 168 (tris (2,4-di-tert-butilfenil) fosfito) desde envases poliolefínicos en vehículos oleosos. Las poliolefinas incluidas en el estudio fueron de las siguientes clases: polipropileno homopolímero isostático (PP), copolímero randomizado de etileno y propileno (RACO), mezcla del copolímero etileno-propileno heterofásico y copolímero amorfo de etileno-propileno (EP) y polietileno de alta densidad (HDPE). A cada polímero se incorporó Irganox 1010 (0,15%, w/w) e Irgafos 168 (0,15% w/w). La migración de los dos antioxidantes varía considerablemente dependiendo de la cristalinidad y estructura de la poliolefina, la extensión de la pérdida de aditivo fue mayor desde poliolefinas con alto contenido de fracción amorfa (Ej.: EP). La cantidad de Irganox 1010 transferido dentro del medio de contacto a 25°C decrece en este orden EP>RACO>PP>HDPE. El mismo ranking de poliolefinas se observó en el caso de Irgafos 168, excepto para PP y HDPE que mostró una pérdida similar de este aditivo. La migración de Irgafos 168 fue mayor que Irganox 1010 y la pérdida de ambos antioxidantes aumentó a altas temperaturas (50°C) (Marcato *et al.*, 2003).

2.2.2. Migración del plastificante dietil-hexil-ftalato (DEHP) de los envases de PVC

Los productos fabricados con PVC, se dividen en rígidos y flexibles. El plastificante incorporado al plástico, incrementa su flexibilidad, manejabilidad y elasticidad, disminuyendo la dureza y rigidez. Los plástificantes de tipo ftalato son los que mejor se adaptan al PVC y son los que más se emplean a nivel industrial, es el plastificante estándar internacional del PVC. Además, en la Real Farmacopea Española el único ftalato plastificante reconocido para el uso médico del PVC es el DEHP. En la Tabla nº66 aparecen los distintos tipos de ftalatos, sus abreviaturas, metabolitos y las aplicaciones más importantes.

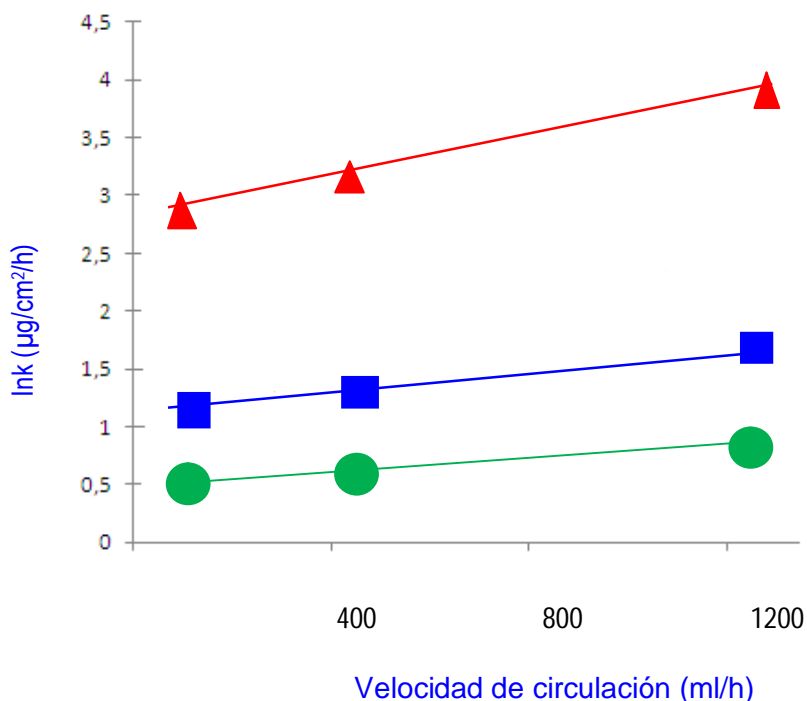
Tabla nº66: Tipos de ftalatos utilizados como plastificante en distintos tipos de envase de plástico (Ortega *et al.*, 2002).

Nombre	Abreviatura	Metabolito principal	Unidades
Dietil ftalato	DEP	Mono-etilftalato	Champú, lociones dermatológicas
Dibutil ftalato	DBP	Mono-butilftalato	Cosméticos, tintes, plásticos adhesivos
Benzibutil ftalato	BzBP	Mono-bencilftalato	Productos adhesivos
Diclohexil ftalato	DCHP	Mono-ciclohexilftalato	En laboratorios de investigación
Di-2-etilhexil ftalato	DEHP	Mono-2-etilhexilftalato (MEHP)	Juguetes de niños, envoltura de alimentos, productos de uso médico (bolsas, tubos...)
Dioctil ftalato	DOP	Mono-n-octilftalato	Otros usos
Di-isononil ftalato	DINP	Mono-isononilftalato	Juguetes

Como el DEHP no se une químicamente al PVC, puede liberarse directamente, o cuando algunos productos (sangre, fluidos IV, etc) difunden en la matriz del PVC, disolviendo el plastificante. Uno de los problemas inherentes al uso de PVC con DEHP es la liberación de este compuesto y su introducción involuntaria en el organismo humano. El DEHP migra de los envases de PVC debido a una variedad de solventes orgánicos (etanol, propilenglicol y polietilenglicol), surfactantes (polisorbato 80 y aceite de ricino) y medicamentos que contenían esos surfactantes. Se han realizado diversos estudios para evaluar la liberación de DEHP de tubos de PVC, promovido por surfactantes como polisorbato 80 y aceite de ricino, sustancias empleadas como solubilizantes para principios activos insolubles en agua (Hanawa *et al.*, 2000, 2003). Así Takehisa y colaboradores demostraron que cuando se hacía circular una solución de Tween 80 en tubos de PVC, se incrementaba la cesión de DEHP al incrementar la

velocidad de circulación y la temperatura según se plasma en la Figura nº90 (Takehisa *et al.*, 2005).

Figura nº90: Cesión de DEHP desde los tubos de PVC a distintas temperaturas. A temperatura de 5°C (●); 20°C (■) y a 40°C (▲).



- Factores que influyen en la liberación del DEHP

La liberación de DEHP de los envases de medicamentos y dispositivos médicos es muy variable, depende de multitud de factores, entre los que destacan.

A. Cantidad de ftalato en el producto: Las concentraciones más elevadas generan mayor riesgo potencial de exposición.

B. Características del producto envasado: El DEHP se libera en muchas formulaciones incluyendo la sangre entera, plasma, nutrición parenteral, enteral y otras soluciones que contienen polisorbato 80. El DEHP es lipofílico y migra más fácilmente a las soluciones que contienen lípidos; por ello la sangre y fórmulas de nutrición contienen mayores concentraciones que otras soluciones de aminoácidos, glucosa y suero fisiológico. Numerosos estudios han evidenciado que la agitación de soluciones salinas y glucosadas en bolsas de PVC aumenta considerablemente la liberación de DEHP formando emulsiones.

C. Condiciones de almacenamiento / infusión: La migración depende también de las condiciones de almacenamiento, temperatura del fluido que se pone en contacto con el dispositivo, la cantidad de líquido, el tiempo de contacto, el grado de agitación o el tiempo de infusión. En general, los procedimientos médicos que requieren horas o

días, como la hemodiálisis, transfusiones de sangre, oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO), nutrición parenteral o alimentación enteral con tubos de gastrostomía, causan mayor exposición a DEHP que otro tipo de procedimientos más breves. Cuando la madre gestante precisa determinados tratamientos médicos, el feto, por vía transplacentaria, puede acumular suficiente cantidad de ftalato para aumentar el riesgo de distrés respiratorio, colestasis y alteraciones hepáticas. La liberación de DEHP aumenta durante la esterilización y la irradiación. Los niveles de migración también varían dependiendo del medio de contacto: 1%, en agua jabonosa, 19% en algunos aceites y 0,98% en ambientes de alta humedad. Los cambios de flexibilidad y color en los tubos de PVC indican pérdida de plastificante (Ortega *et al.*, 2002).

D. Interacciones con fármacos: Algunos principios activos pueden incrementar la migración de DEHP de las bolsas IV de PVC a las distintas soluciones. La liberación aumenta fundamentalmente dependiendo de la concentración del fármaco y del tiempo de almacenamiento. En la Tabla nº67 están descritos los fármacos que incrementan la liberación de DEHP.

Tabla nº67: Fármacos administrados vía IV que incrementan la liberación de DEHP de los envases de PVC (Ortega *et al.*, 2002)

Grupo terapéutico	Fármacos
Quimioterápicos	Etopósido, paclitaxel, tenipósido
Ansiolíticos	Clordiazepóxido
Antifúngicos	Miconazol, fluconazol
Inmunosupresores	Ciclosporina, tacrólimus
Formulas de nutrición	Preparaciones lipídicas destinadas a nutrición parenteral, vitamina A
Otros	Ciprofloxacino, metronidazol, cimetidina, cefoperazona

La terapia IV es muy habitual en pacientes pediátricos, Loff y colaboradores han cuantificado la cantidad de DEHP que pudieron haber recibido estos pacientes tal y como se plasma en la Tabla nº68.

Tabla nº68: Dosis de DEHP recibida por neonatos sometidos a farmacoterapia i.v (Loff *et al.*, 2000).

Fármaco	Tiempo de perfusión	Concentración de DEHP tras la perfusión(µg/ml)	Cantidad en ml	Cantidad total de DEHP (microgramos)	Dosis total de DEHP (mg/Kg/día) para un neonato de 4Kg)
Imipenem	0,5	0,78	8	6,26	0,0015
Midazolam	24	1,13	24	26,4	0,007
Fentanilo	24	4,59	29	132,5	0,033
Propofol	24	656	10	6,561	1,64

Como se muestra en la tabla anterior, se espera que los niños sometidos a terapia IV con imipenem, midazolam o fentanilo, reciban cantidades relativamente pequeñas de DEHP. Por el contrario, la cantidad de DEHP liberado por la presencia del propofol es bastante significativa, de hecho, su uso no está aprobado para sedación en pacientes pediátricos en la unidad de cuidados intensivos en US; por lo tanto, con el propósito de esta evaluación, la dosis límite superior de DEHP recibida por neonatos bajo sedación consciente se asume que es 0,03 mg/kg/día para un niño de 4kg, basado en la dosis de DEHP que había recibido durante la infusión de fentanilo (FDA, 2001).

Pero no solo la presencia de ciertos fármacos va a producir liberación del plastificante desde la bolsa de PVC que lo contiene. Así se ha evaluado la compatibilidad de una solución de propofol, diluida al 5% en glucosa, con envases de vidrio, polipropileno y PVC después de 30 días de almacenamiento. Las mezclas se almacenan en diferentes condiciones de temperatura y luz. Se ha demostrado que el propofol interacciona con el PVC causando una pérdida del 50% o más del fármaco después de 30 días de contacto con el envase, por el contrario las soluciones almacenadas en vidrio o polipropileno no muestran pérdidas significativas de propofol. Las mejores condiciones de almacenamiento fueron 4°C independientemente del material de envasado (Sautou-Miranda *et al.*, 1996).

En algunos casos, el DEHP puede interferir la actividad de ciertos principios activos. Estas interacciones pueden tener implicaciones importantes para los pacientes y han sido poco estudiadas. Se ha visto que el DEHP compite con el dicumarol y algunos barbitúricos (fenobarbital), desplazándolos de las proteínas transportadoras y aumentando su actividad. Se ha descrito que la concentración de diazepam disminuye al 50% en bolsas de PVC a las 4 horas, e incluso a niveles inferiores a las 8 horas. Es importante utilizar bolsas sin PVC-DEHP para administrar el diazepam. Cuando el producto es lipídico, se agita en la bolsa o permanece durante 24 horas en la bolsa de PVC-DEHP, se alcanzan altas concentraciones de DEHP liberadas (Ortega *et al.*, 2002).

Algunos fármacos tienen instrucciones específicas para que el sistema de administración que los administra no sea de PVC. Uno de estos medicamentos es el Taxol, que se utiliza para el tratamiento del sarcoma de Kaposi, relacionado con el SIDA y el cáncer de mama y ovarios. Las instrucciones del Taxol para preparaciones intravenosas especifican que los datos recogidos sobre los niveles de presencia del plastificante DEHP (di (2- etilhexil) ftalato) muestran que éstos aumentan con el tiempo cuando las soluciones se preparan en recipientes de PVC. Consecuentemente, no se recomienda el uso de sistemas de administración y recipientes de PVC blando. Las soluciones de Taxol tienen que prepararse y almacenarse en recipientes de vidrio, polipropileno o poliolefinas, además los sistemas de administración que se utilicen deberán ser de un material alternativo al PVC, como el polietileno (www.accessdata.fda.gov/). Así, en un estudio llevado a cabo por Waugh y colaboradores se comprobó que las soluciones de Taxol almacenadas en bolsas de PVC se volvían más opalescentes con el tiempo que las envasadas en vidrio o poliolefinas; esto parecía deberse a la migración de DEHP de las bolsas de PVC. La agitación no afecta a la magnitud de la migración (Waugh *et al.*, 1991).

En el caso del Taxotere (una medicación para tratar el cáncer de mama) también se indica que no es recomendable el contacto del concentrado no diluido con los equipos o productos de PVC que se emplean para la preparación de soluciones para infusiones, además la solución diluida de Taxotere debería almacenarse en botellas (vidrio, polipropileno) y administrarse a través de sistemas de polietileno (Rhone-Poulenc Rorer Pharmaceuticals, 1997).

Los fenómenos de migración de DEHP también se han detectado cuando se trata de suero fisiológico o cualquier solución salina que esté contenida en PVC (Abbott 1993, 1994, 1996 y Baxter, 1995).

Otros preparados medicamentosos cuyas etiquetas recomiendan evitar envases y dispositivos de PVC para su administración son antineoplásicos (paclitaxel, docetaxel, tacrolimus, tenipósido) y otros fármacos como ciprofloxacino, cefoperazona sódica, fluconazol, metronidazol HCl, cimetidina (FDA 2001). En la Tabla nº69 se exponen las dosis de DEHP recibidas tras la administración de varias preparaciones medicamentosas.

Tabla nº69: Dosis de DEHP recibidas tras la administración de varios medicamentos

Nombre del principio activo	Nombre comercial	Dosis de DEHP (mg/día)
Ciprofloxacino	Cipro IV (Bayer)	1,0-3,0
Cefoperazona sódica	Cefobid Bulk (Pfizer)	0,5
Fluconazol	Diflucan (Pfizer)	1,0
Metronidazol HCl	Flagyl IV (SCS)	0,5
Cimetidina	Tagamet (SmithKline Beecham)	0,75

Se ha realizado un ensayo con [ciclosporina](#), [miconazol](#), [tenipósido](#) y los vehículos usados en la formulación del Taxol y Taxotere, demostrándose que estas sustancias provocan altas migraciones del DEHP en 24 horas. Con [clordiazepóxido](#) y [etopósido](#) migran cantidades menores. Esas formulaciones deben acondicionarse en envases que no sean de PVC y deben administrarse con tubos que no sean de PVC (Pearson y Trissel, 1993).

Se ha estudiado la liberación de DEHP desde los envases flexibles de PVC a las soluciones de [ciclosporina](#) intravenosa que contienen. Para ello se acondicionaron las soluciones en envases de vidrio y en bolsas de PVC. Se tomaron cuatro muestras a distintos intervalos de tiempo y se analizó el contenido de DEHP por cromatografía de gases. La cantidad de DEHP que migró a las soluciones aumentó conforme aumentaba el tiempo de almacenamiento. A las 48h, habían migrado 33 mg de DEHP a la solución. Por tanto se aconseja almacenar las soluciones intravenosas de ciclosporina en envases de vidrio para minimizar la exposición del paciente al DEHP. Si se emplearan bolsas de plástico para acondicionar estas preparaciones, la inyección se debería administrar inmediatamente tras la preparación (Venkataramanan *et al.*, 1986). Posteriormente, otro estudio llevado a cabo con soluciones de ciclosporina reafirma esta migración. Se detectan cantidades de DEHP en la solución tras 4 horas de contacto, obteniéndose las máximas concentraciones de DEHP migrado a la solución transcurridas 12 horas de contacto. El DEHP migrado sería un valor comprendido entre 0,02-0,08% respecto del contenido en el envase (Gotardo y Monteiro, 2005).

Se ha medido la cantidad de DEHP que migraba desde el envase de PVC a la infusión intravenosa de [quinina](#). Durante el almacenamiento a 4°C y a temperatura ambiente la migración de DEHP fue baja, pero cuando se incrementa la temperatura a 45°C la cantidad aumentó. Para minimizar la exposición del paciente a DEHP las soluciones de quinina deben usarse inmediatamente o almacenarse durante un máximo de 48 horas a 4°C (Faouzi *et al.*, 1999). La co-infusión de quinina con preparaciones multivitamínicas de naturaleza lipofílica, incrementa la liberación del DEHP del material de acondicionamiento (FDA, 2001).

El envasado de las soluciones de [miconazol](#) en bolsas de PVC parece estar limitado por la migración de DEHP más que por la degradación. Para minimizar la exposición del paciente a DEHP la solución se debe administrar por infusión i.v. inmediatamente después de la preparación (Faouzi *et al.*, 1995).

Se han asociado las soluciones intravenosas de [etopósido](#) con migraciones de DEHP de los envases de PVC. En un estudio llevado a cabo con etopósido, se han acondicionado dichas soluciones en bolsas de PVC de cuatro fabricantes diferentes para comprobar la migración del plastificante DEHP. Las soluciones contienen polisorbato 80 y se preparan con un 5% de dextrosa o con 0,9% de cloruro sódico y se almacenan a temperatura ambiente durante 24 horas. Como resultado se encuentran cantidades sustanciales de DEHP en las soluciones de etopósido, sin existir muchas diferencias al variar el excipiente ni los distintos proveedores del envase. Para minimizar la exposición del paciente a DEHP, estas soluciones se deberían acondicionar en envases de vidrio o poliolefinas (Demore *et al.*, 2002). También se

describe esta migración en un estudio de De Lemos y colaboradores, haciendo hincapié en que al considerarse el DEHP potencialmente hepatotóxico y carcinogénico es preferible preparar y administrar el etopósido en envases que no sean de PVC (De Lemos *et al.*, 2005).

Se ha determinado la concentración de **aceites vegetales epoxidados (EVO) y de DEHP** en soluciones para infusión i. v. almacenadas en bolsas de PVC flexibles antes y después de la agitación. Para el estudio se usa una solución salina, solución glucosada isotónica y Ringer acetato de 4 fabricantes diferentes. La agitación aumenta las concentraciones de EVO y DEHP. Se observaron diferencias significativas en los niveles de contaminación entre soluciones de diferente composición y preparaciones similares pero de diferentes fabricantes. Los resultados demostraron que la cantidad total de EVO y DEHP que migran está afectada por el pH de la solución y por la antigüedad del material plástico. Esto sugiere que la migración de EVO y DEHP durante la agitación está influenciada por la concentración de los productos de degradación del plástico (Smistad *et al.*, 1989).

Las **emulsiones lipídicas** intravenosas no se deben administrar en los envases de cloruro de polivinilo (PVC) que utilizan el DEHP como plastificante, porque la emulsión lipídica provoca migración del DEHP (Baxter healthcare corporation. PVC-DEHP. Inyección del hepatosol). Se ha estudiado la extracción de DEHP en sistemas de perfusión de distintos materiales, marcas y tamaños empleados en niños recién nacidos. El plastificante DEHP es extraído especialmente por las emulsiones lipídicas; la cantidad de DEHP extraída depende del contenido lipídico de cada preparación y de la agitación. La cantidad acumulada por niños en una unidad de cuidados intensivos es del orden de varios miligramos de DEHP al día (Loff, 2004). Por tanto, las mezclas para nutrición parenteral que contienen emulsiones A/O deben envasarse en bolsas de etilvinilacetato (EVA) mejor que en envases de PVC (Kambia *et al.*, 2003).

Otra fuente potencial de exposición es la medicación. La necesidad de medicamentos de dosis específica ha llevado a la utilización de recubrimiento entérico que permite la liberación de los ingredientes activos en el intestino o en el colon. El recubrimiento entérico generalmente consta de varios polímeros que contienen plastificantes, incluyendo los ftalatos como ftalato de dietilo (DEP) y el ftalato de dibutilo (DBP) (Hauser *et al.*, 2004, Heudorf *et al.*, 2007). La ingesta de comprimidos con cubierta entérica puede contener varios miligramos de estas sustancias (Wittassek *et al.*; 2011).

E. Enfermedades subyacentes: Junto a la amplia exposición a los ftalatos en la población general, hay otros grupos específicos sometidos a una mayor exposición. Los procedimientos médicos en los que se utilizan dispositivos de PVC pueden incrementar la exposición al DEHP y el grado de exposición depende en gran medida del tipo y la duración del tratamiento médico (Wittassek *et al.*, 2011). En general, los procedimientos médicos prolongados (hemodiálisis) o intensivos como la oxigenación extracorpórea (ECMO), causan exposiciones más altas a DEHP que los breves (transfusión simple o administración i.v. de determinados medicamentos). Los tratamientos crónicos como la hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal crónica o las transfusiones múltiples en niños con cáncer, a largo plazo pueden causar

exposiciones acumulativas altas. Determinados grupos de población, incluyendo hemofílicos y pacientes sometidos a diálisis, pueden tener a largo plazo exposiciones a dosis relativamente altas de DEHP, mientras que otros, como los recién nacidos y el feto, pueden tener riesgos al sufrir exposición al DEHP en momentos críticos para su desarrollo.

Dos estudios realizados con neonatos expuestos a ECMO detectaron exposiciones a DEHP entre 4 y 140 mg/kg/día, superando en más de 20 veces la dosis tolerable estimada por la Food and Drug Administration (FDA). Sin embargo, cuando se utilizaron tubos heparinizados no se liberó este agente tan fácilmente, disminuyendo mucho la migración de DEHP. La nutrición parenteral total (NPT) supone uno de los riesgos más grandes de exposición a DEHP, pues su contenido en lípidos aumenta la extracción de DEHP desde las bolsas de PVC. En la Tabla nº70 se muestran los valores de ingesta tolerable (TI) de DEHP a la dosis de DEHP recibida por pacientes adultos y neonatos sometidos a diversos procedimientos médicos.

Tabla nº70: Comparación de los valores de ingesta tolerable (TI) de DEHP a la dosis de DEHP recibida por pacientes adultos y neonatos sometidos a diversos procedimientos médicos (FDA, 2001).

Adultos ¹			Neonatos ²	
	Dosis DEHP (mg/kg/día)	Ingesta tolerable ³	DEHP (mg/Kg/día)	Ingesta tolerable ³
Infusión de soluciones cristaloides IV	0,005	120	0,03	20
Infusión IV de medicamentos que requieren vehículos farmacéuticos para su solubilización	0,15	4	0,03	20
Administración TNP				
Sin adición de lípidos	0,03	20	0,03	20
Con adición de lípidos	0,13	5	2,5	0,2
Bolsas EVA con tubos de PVC	0,06	10		
Transfusión sanguínea				
Pacientes con traumatismo	8,5	0,1		
Transfusión / ECMO	3,0	0,2		
Exanguinotransfusión			22,6	0,02
Transfusión neonatal de reemplazo en unidad neonatal de cuidado intensivo			0,3	2
Transfusión de reemplazo Corrección de la anemia en pacientes con tratamiento de quimioterapia y pacientes con enfermedad de las células falciformes	0,09	7		
Transfusión de reemplazo en pacientes sometidos a cirugía CABG	0,28	2		
Tratamiento de coagulación Trastornos con crioprecipitado	0,03	20		
Bypass cardiopulmonar				
CABG	1	0,6		
Transplante cardíaco ortotópico	0,3	2		
Transplante cardíaco artificial	2,4	0,3		
ECMO			14	0,04
Aféresis	0,03	20		
Hemodialisis	0,36	2		
Dialisis peritoneal	< 0,01	>60		
Nutrición enteral	0,14	0,3	0,14	0,3

1. 70 Kg de peso; 2. 4 kg de peso; 3. Basado en un TI de 0,6 mg/kg/día para exposición parenteral y 0,04 mg/kg/día para nutrición enteral.

F. Unidad de cuidados intensivos neonatales: Los neonatos en las unidades de cuidados intensivos constituyen el grupo más expuesto y vulnerable debido al empleo regular de muchos productos de PVC con cantidades importantes de DEHP. Los neonatos en situación crítica acumulan múltiples exposiciones a través de las transfusiones repetidas de sangre, alimentación parenteral, medicaciones, y fluidos IV. Sumando todas las exposiciones, la carga fácilmente puede alcanzar 10 mg DEHP/kg/día. En algunas terapias médicas (NPT, alimentación enteral, exanguinotransfusiones, y ECMO) se sobrepasan hasta 50 veces los niveles tolerables de exposición al DEHP recomendados por la FDA.

Tabla nº71: Exposición potencial a DEHP derivada de procedimientos médicos y de nutrición en una unidad de cuidados intensivos neonatales (Ortega *et al.*, 2002)

Fuentes de exposición a DEHP	Exposición (mg DEHP/Kg de peso)	Unidad	Exposición total o concentración en el producto	Dosis tolerable*
Ventilación asistida en prematuros (tubos de PVC, no de polietileno)	No comunicado	Hora (inhalación)	0,001-4,2 mg (exposición total estimada)	
Transfusión aguda en neonatos, a corto plazo	0,30 (0,14-0,72)	Periodo de tratamiento	No comunicado	2
Transfusión aguda en neonatos, volumen doble, a corto plazo	1,8 (0,8-3,3)	Periodo de tratamiento	No comunicado	0,3
Concentrado de plaquetas en neonatos	19	Tratamiento	No comunicado	0,3
Oxigenación extracorpórea en recién nacidos	14-140	Tratamiento	No comunicado	0,04-0,004
Oxigenación extracorpórea en niños	4,7-34,9	Tratamiento	No comunicado	0,12-0,02
Corrección de cardiopatía congénita en neonatos		1-4 horas	0,3-4,7 mg/ml/h (cambio en el nivel en sangre total durante el procedimiento)	
Solución IV de cristaloides	0,03	(Tubuladuras)	No comunicado	20

Continuación Tabla nº71

Fuentes de exposición DEHP	Exposición (mg DEHP/Kg de peso)	Unidad	Exposición total o concentración en el producto	Dosis tolerable*
Fórmula de nutrición parenteral total (NPT) con lípidos	2,5	No comunicado	3,1µg/ml (concentración en la fórmula de NPT) mayor concentración derivada de los tubos	0,2
NPT / tubos IV	5	Día	10mg/recién nacido de 2Kg/día	0,12
Múltiples fuentes IV: concentrado de hematies, plasma rico en plaquetas, plasma fresco congelado y medicaciones	5	Día	10mg/recién nacido de 2Kg/día	0,12
Leche materna	0,0015-0,0165	Día	0,01-0,11mg/kg (concentración en la leche materna)	27-2,4
Fórmula artificial	0,015	Día	0,004-0,06 mg/kg	2,6

* Dosis tolerable: Basado en los índices de la FDA: 0,6 mg/kg/día para exposiciones parenterales y 0,04 mg/kg/día para exposiciones enterales; tasas dosis tolerable/dosis inferiores a 1 indican que se ha excedido la dosis tolerable para dicha fuente de exposición.

G. Alimentación del lactante y DEHP: Una de las formas de exposición a DEHP es la transferencia de esta sustancia durante la lactancia materna. Los estudios sobre los niveles de DEHP en la leche materna han estimado que la entrada media diaria por esta vía son de 0,021 mg/kg/día para lactantes de 0-3 meses y 0,008 mg/kg/día para los de 3-12 meses. Sin embargo, no hay datos claros sobre los niveles de DEHP en la leche materna de madres que han recibido o reciben tratamientos crónicos como la hemodiálisis. Es en estos casos donde los estudios sugieren que la transferencia de DEHP pueda alcanzar niveles preocupantes, estimando que la dosis de DEHP recibida por estas madres vía hemodiálisis podría superar los 90 mg/kg/día. Las bolsas para almacenar leche materna y las bombas de extracción están hechas de polietileno o nylon cubierto de polietileno. Además, la leche materna no entra en contacto con los componentes de PVC flexibles de la bomba de extracción. Por consiguiente, los lactantes no están expuestos a DEHP por estas vías.

- **Metabolismo del DEHP**

Las dos rutas más importantes de absorción del DEHP, son la vía digestiva y la intravenosa. Los ftalatos, se metabolizan rápidamente por hidrólisis y posteriormente sufren el proceso de glucuronización siendo excretados casi completamente a través de la orina; el contenido de metabolitos en la orina humana representa una medida de la exposición a los ftalatos producida en las 24 horas anteriores. Weuve y colaboradores encontraron una asociación creciente entre niveles urinarios de metabolitos del DEHP y la intensidad de uso de productos que contengan DEHP en recién nacidos de la unidad de cuidados intensivos neonatales (Weuve *et al.*, 2006).

La toxicidad más importante del DEHP es a través del metabolito MEHP, aunque no sea el único metabolito derivado de su metabolismo. Se ha realizado un estudio para medir 8 metabolitos urinarios del DEHP, como biomarcadores, para valorar la exposición en humanos. Se observaron diferencias en las cantidades de metabolitos según fuesen neonatos o adultos. En el primer caso el MEHP (mono 2-etilhexilftalato) representa un 0,6% y el MECPP (mono 2-etil-5-carboxipentilftalato) un 65,5% del total de los 8 metabolitos, mientras que en adultos es un 6,6% MEHP y un 31,8% MECPP. También se reflejaron diferencias en cuanto a la vía de administración, duración de la exposición y / o estado de salud de los individuos sometidos a estudio. A pesar de las diferencias entre las especies, el metabolismo oxidativo del DEHP en humanos y en roedores produce metabolitos urinarios similares (Silva *et al.*, 2006; Wittassek *et al.*, 2011)

Recientemente, Monfort y colaboradores exponen la medición de metabolitos urinarios de DEHP en atletas, como medida de detección de dopaje con sangre ilícita ya que concentraciones elevadas de metabolitos DEHP urinarios pueden indicar que se ha realizado una transfusión de sangre recientemente, siendo difícil de detectar por otros métodos (Monfort *et al.*, 2010).

Por vía intravenosa la fracción de conversión de DEHP a MEHP es menor que tras la exposición oral. No obstante, en los estudios de pacientes, incluyendo a lactantes, que recibieron hemodiálisis o exanguinotransfusiones se apreciaron unos niveles significativamente altos de MEHP en sangre después de la exposición parenteral, por la presencia de la lipasa en hígado, riñones, pulmones, páncreas y plasma. En pacientes con insuficiencia renal crónica que precisan tratamiento con hemodiálisis de mantenimiento, las concentraciones de MEHP superan hasta 6 veces los niveles de DEHP. También se ha demostrado que una cantidad significativa de DEHP es convertida a MEHP tras largos períodos después de la exposición intravenosa a DEHP.

- **Vulnerabilidad de la infancia**

Basándose en los resultados de los estudios experimentales con animales, los niños pueden ser más susceptibles que los adultos a los efectos tóxicos de DEHP (FDA, 2001).

Como se ha comentado anteriormente, el DEHP se transforma en MEHP, por las lipasas del tracto gastrointestinal. La actividad de la lipasa intestinal en los lactantes es mayor que en edades posteriores de la vida para favorecer la digestión de los lípidos lácteos (Hamosh, 1996). Lee y colaboradores mostraron que la actividad máxima de la lipasa intestinal se alcanza entre las 28-33 semanas de vida, así estos niños pueden ser capaces de convertir DEHP en MEHP más eficientemente que los niños mayores o adultos (Lee *et al.*, 1993).

Las diferencias de permeabilidad intestinal entre niños y adultos también pueden repercutir en que los niños tengan mayor riesgo, debido al mayor potencial para los niños de absorber grandes cantidades de DEHP en el tracto gastrointestinal. Asimismo, un aumento en la permeabilidad de la barrera de sangre-testículo en niños en comparación con los adultos podría provocar mayor exposición de los testículos a DEHP o MEHP (Furuya, 1978).

Tras el mismo procedimiento médico, los niños reciben una dosis de DEHP por kilogramo de peso mayor que los adultos, por otra parte la inmadurez anatomofisiológica infantil origina diferencias negativas como una mayor absorción, mayor conversión de DEHP a MEHP y menor excreción. La mayor parte del MEHP, se elimina mediante el proceso de glucuroconjugación, que es muy inmaduro durante los primeros tres meses de vida. Así pues, la eliminación en neonatos y niños pequeños es muy lenta, aumentando notablemente el tiempo de exposición. Por tanto, se puede afirmar que los niños pueden ser más sensibles a los efectos adversos del DEHP que los adultos.

El DEHP puede ejercer efectos tóxicos en los testículos inmaduros de niños. Estos efectos se incrementan por los déficits de vitamina E y zinc que con frecuencia se observan en los niños prematuros (Obladen *et al.*, 1998; Chan *et al.*, 1999). En consecuencia, el DEHP podría exacerbar esas deficiencias de zinc y vitamina E que se producen en prematuros por otras causas. Roth y colaboradores han sugerido que el DEHP podría contribuir al desarrollo de la enfermedad de la membrana hialina en los niños sometidos a ventilación mecánica. Esta enfermedad resulta de la producción insuficiente de surfactante pulmonar en los recién nacidos. Debido a su lipofilia, estos autores especularon que DEHP podría inhibir la formación o promover la degradación del tensioactivo. Este efecto es menos probable en los pulmones adultos debido a la mayor capacidad de los adultos para producir surfactante. También se sospecha que el DEHP puede ser un agente etiológico para el desarrollo de enterocolitis necrosante en recién nacidos (Roth *et al.*, 1998).

La exposición a ftalatos ha sido asociada con una función pulmonar alterada. Se ha observado una relación entre la intubación endotraqueal y la duración y frecuencia de displasia broncopulmonar en neonatos humanos, este hecho parece confirmar la hipótesis del papel patogénico de la exposición a DEHP en estas condiciones (Latini, 2005).

Algunos estudios demuestran que el DEHP produce toxicidad, demostrada en cambios en la función hepática en conejos jóvenes, en la misma dosis, duración y forma de administración que se realiza en recién nacidos. Por esta razón, es posible

que el DEHP sea la sustancia que causa disfunción hepatobiliar en recién nacidos sometidos a nutrición parenteral (Loff *et al.*, 2007). El MEHP interfiere con la conjugación de la bilirrubina, actuando probablemente como un inhibidor competitivo de la glucuronidación. La disminución de la capacidad de glucuronidación podría ser la responsable de los efectos tóxicos hepáticos observados en algunos niños que han recibido altas dosis de exposición médica a ftalatos.

Se ha estudiado la relación entre el DEHP liberado desde los dispositivos empleados en nutrición parenteral y el desarrollo de disfunción hepatobiliar y colestasis en niños prematuros y recién nacidos tras recibir nutrición parenteral. Se definen tres factores que mostraban la fuerte correlación estadística con la incidencia de colestasis: inflamación sistémica, intervención quirúrgica y el uso de sistemas de infusión. Este estudio muestra que el DEHP constituye un factor importante en la aparición de colestasis; tiene el poder de reducir la excreción canalicular de bilirrubina y, así, contribuir al desarrollo de colestasis. Cambiando los sistemas de infusión, se redujo significativamente la incidencia de colestasis, de un 50% a 13%. Por lo tanto, se recomienda en pacientes con bajo peso corporal, como bebés recién nacidos y prematuros, no utilizar sistemas de infusión que contengan DEHP. Serían más adecuados los sistemas de poliuretano o de polietileno para aplicar nutrición parenteral (Von Rettberg *et al.*, 2009).

Se ha realizado un estudio para poner de manifiesto la posible influencia de la exposición a ftalatos con la aparición de asma y las alergias en niños examinando datos epidemiológicos y experimentales. Estudios experimentales presentan un efecto adyuvante de los ftalatos sobre los mecanismos básicos que intervienen en la sensibilización alérgica, la mayoría de los estudios publicados han identificado efectos adyuvantes en la diferenciación Th2, la producción de citoquinas Th2 y un cambio en los niveles de Th2 promotores de inmunoglobulinas en ratones (mayoritariamente Ig G1 pero también Ig E). Algunos datos sugerían que los ftalatos acrecentan la degranulación de las células mastocíticas y la infiltración eosinofílica, importantes en las fases tempranas de la inflamación. Algunos de los mecanismos tempranos que aparecen en la patología del asma alérgico pueden estar posiblemente provocados por la exposición a ftalatos (Bornehag y Nanberg, 2010). Desde que los productos plastificados se han convertido en omnipresentes en el mundo desarrollado, el asma y las alergias han evolucionado a la condición de principales problemas de salud. La evidencia revela que, además del estilo de vida y los factores demográficos, el asma y ciertas alergias pueden reflejar una respuesta biológica a los ftalatos y especialmente al DEHP (Danschutter *et al.*, 2007; Rael *et al.*, 2009).

El desarrollo de algunas enfermedades respiratorias alérgicas se ha atribuido a DEHP y MEHP causando en primer lugar un aumento de IgG y la posterior promoción de mayores niveles de citoquinas pro-inflamatorias tales como la interleucina-6 (IL-6) y la interleucina-8 (IL-8) (Rael *et al.*, 2009).

En junio de 2003 la Academia Americana de Pediatría expuso el riesgo potencial al que están sometidos los niños y bebés tras su exposición al DEHP (Calafat *et al.*, 2004).

- Toxicidad del PVC-DEHP

Aunque los efectos tóxicos y cancerígenos de DEHP han sido bien establecidos en animales de experimentación, la capacidad de este compuesto para producir efectos adversos en los seres humanos es controvertida. Como resultado, la capacidad de DEHP y otros ésteres de ftalato para producir efectos adversos en los seres humanos ha sido un tema de discusión y debate en las comunidades científicas y reguladoras. Las distintas opiniones sobre la seguridad del PVC se deben en parte a las diferencias en la interpretación de los resultados científicos y en parte a las diferencias filosóficas sobre la seguridad (FDA, 2001).

El LOAEL (nivel más bajo en el que se observan efectos adversos) de la exposición a DEHP varía según los estudios y los efectos adversos que se han tenido en cuenta (Health Care Without Harm, 2004).

Para una evaluación de los riesgos asociados con la exposición a ftalato, las estimaciones de exposición pueden ser comparadas con valores límite de exposición establecidos por las autoridades como la Autoridad europea de seguridad alimentaria (EFSA) y la Agencia de protección ambiental de los Estados Unidos (EPA), expuestos en la Tabla nº72. Basándose en la toxicidad del desarrollo testicular en ratas, la EFSA en 2005 asignó valores de la ingesta diaria tolerable (TDI) para DEHP (50 mg/kg/día), DnBP (10 mg/kg/día) y BBzP (500 mg/kg/día). Los valores TDI de DiNP (150 mg/kg/día) y DIDP (150 mg/kg/día) se basan en los efectos en hígado. Entre 1990 y 1993, la EPA estableció la dosis de referencia (RfD) para DEP (800 mg/kg/día), DBP (100 mg/kg/día), BBzP (200 mg/kg/día) y DEHP (20 mg/kg/día). Estos valores, se basan en efectos tóxicos en la reproducción (Wittassek *et al.*, 2011).

Tabla nº72: Valores límite para la exposición a ftalatos establecidos por la EFSA y US EPA (Wittassek *et al.*, 2011)

Ftalato	Abreviatura	EFSA TDI (µg/kg/día)	US EPA RfD (µg/kg/día)
Dietil ftalato	DEP	-	800
Di-n-butil ftalato	DnBP	10	100
Diisobutil ftalato	DiBP	-	-
Butilbenzil ftalato	BBzP	500	200
Di (2-etilhexil) ftalato	DEHP	50	20
Diisononil ftalato	DiNP	150	-
Diisodecil ftalato	DiDP	150	-

La Agencia de protección ambiental de US establece que la dosis oral diaria de DEHP, considerada segura para los seres humanos, (incluyendo los grupos más sensibles), es 20 µg/Kg/día.

Los riesgos sanitarios asociados al DEHP que se libera del PVC, se suman a los elevados riesgos que tiene la producción y la eliminación de este material, procesos en los que se producen dioxinas, sustancias altamente tóxicas que actúan

como disruptores hormonales. El PVC es el único plástico que está asociado tanto a la liberación de ftalatos como a la producción de dioxinas.

Debido a la toxicidad variable de DEHP en múltiples órganos, la variabilidad en la exposición de seres humanos y susceptibilidad a los efectos y la incertidumbre en extrapolar los datos en animales a los seres humanos, es difícil establecer estimaciones cuantitativas de riesgos humanos o de niveles seguros de exposición (Tickner *et al.*, 2001).

En los animales de experimentación el DEHP ocasiona efectos tóxicos en diferentes órganos y sistemas tisulares, dependiendo de la especie animal, período evolutivo, cantidad, duración y vía de exposición. Entre los más importantes, por sus repercusiones reproductoras negativas, destaca la afectación gonadal en ambos sexos, con alteraciones morfológicas y funcionales (hipo y atrofia testicular y ovárica, oligo, asteno y azoospermia; dismenorrea y amenorrea; neoplasias testiculares...). Atraviesa la placenta ocasionando efectos fetotóxicos y teratogénicos (malformaciones urogenitales, cardíacas y hepáticas; abortos; defectos del cierre del tubo neural...) que se potencian con sustancias químicas medioambientales, y especialmente con la cafeína. Produce toxicidad renal con lesiones morfológicas y alteraciones funcionales (degeneración glomerular y tubular; quistes y fibrosis subcortical; hiperplasia tubular, insuficiencia renal...). También afecta al hígado, principal órgano de acumulación y transformación metabólica del DEHP, alterando su estructura y función (fibrosis, degeneración vacuolar, colestasis; disminución y desregulación de la síntesis de proteínas, lípidos y carbohidratos; hepatocarcinomas (especialmente en roedores). En dosis elevadas desarrolla toxicidad pulmonar (distrés respiratorio, edema agudo de pulmón e insuficiencia respiratoria mortal) y cardiológica (tromboembolismo coronario, fibrosis miocárdica...) (Ortega *et al.*, 2002).

Cuantificar la magnitud de riesgo humano a la exposición a DEHP es muy difícil por la variabilidad de respuestas entre los distintos tejidos, la susceptibilidad individual y las distintas sensibilidades relacionadas con la edad. Los datos obtenidos en animales de experimentación demuestran una amplia gama de efectos tóxicos ante dosis equivalentes a exposiciones humanas por actuaciones médicas. Existen pocos estudios que documenten la toxicidad del DEHP en humanos o de estudios epidemiológicos que determinen si la exposición al DEHP está asociada a resultados adversos en las personas, pero hay suficientes resultados que avalan sus efectos tóxicos sobre el sistema reproductor, toxicidad pulmonar, cardiovascular, renal, esclerosis peritoneal, hematológicos (hemólisis) y alteraciones de la función secretora biliar. En la Tabla nº73 se muestran los efectos adversos del DHEP tras estudios realizados en animales y en humanos.

Tabla nº73: Estudios en animales y en humanos sobre los efectos del DEHP (Ortega *et al.*, 2011).

ESTUDIOS EN ANIMALES	ESTUDIOS EN HUMANOS
Toxicidad testicular en útero y desarrollo temprano (síndrome de disgenesia testicular)	Exposición prenatal está asociada con disminución de la distancia anogenital (marcador de androgenización)
Incremento en la incidencia de anomalías del tracto reproductor masculino en crías de ratas expuestas prenatalmente, incluyendo hipospadias, criptorquidia y tumores testiculares	Exposición postnatal incremento en la hormona luteinizante (HL), disminución de la testosterona libre y alteraciones de la inmunidad humoral
Disminución del peso al nacimiento después de exposición prenatal	Se ha asociado con incremento en rinitis, eczema, asma y sibilancias
Tumores malignos de riñón e hígado (no se cree que sean relevantes para las exposiciones humanas)	Alteraciones morfocitogenéticas en el espermatozoides

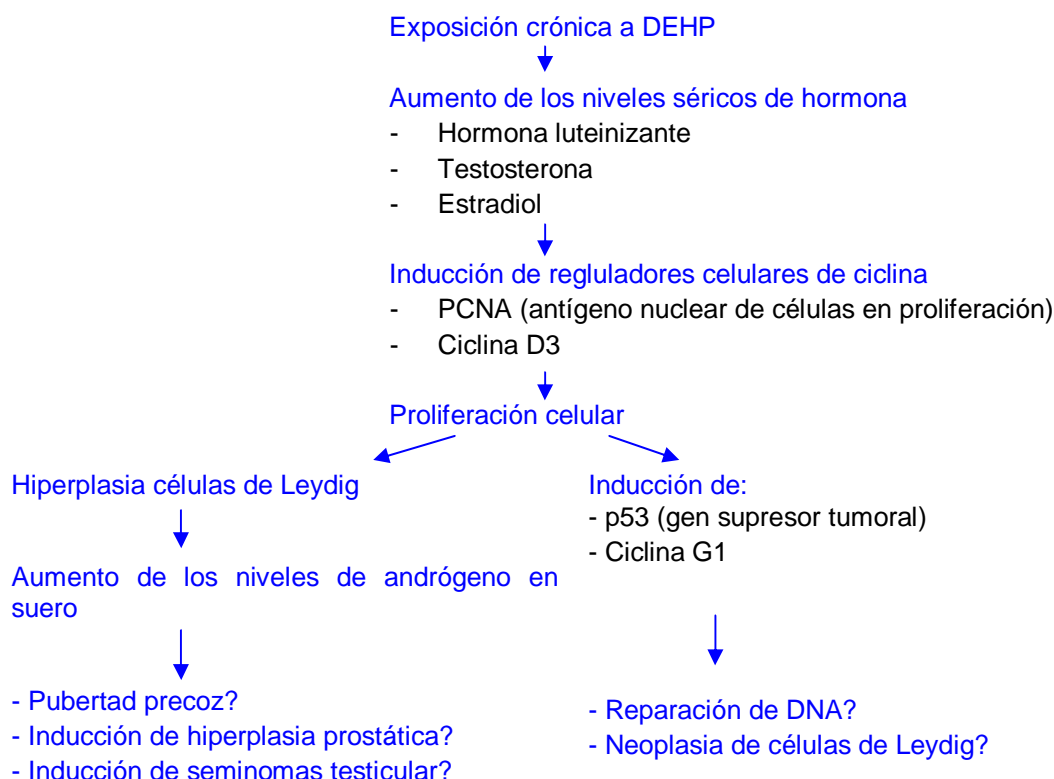
- Toxicidad del DEHP sobre el aparato reproductor

Se han investigado los efectos sobre la función testicular de la exposición crónica a bajos niveles de DEHP. Los datos muestran que la exposición prolongada a este agente inducía altos niveles de la hormona gonadotropina luteinizante y aumento de las concentraciones en suero de las hormonas sexuales (testosterona y 17 β -estradiol (E2)) por > 50%. También se evidenció mayor actividad proliferativa de proteínas en las células de Leydig. El número de células de Leydig en el testículo de ratas tratadas con DEHP fue un 60% mayor que en las ratas control, indicando la inducción de la hiperplasia de células de Leydig. Otros estudios han sugerido que la hiperplasia de células de Leydig está asociada con alteraciones en las relaciones entre células de Sertoli y Leydig debido a la pérdida de células germinales y atrofia testicular. Además, las exposiciones crónicas (una duración de 4 semanas o más en el presente estudio) proporcionan un mejor modelo para estudiar los efectos disruptores endocrinos en el eje hipotálamo–pituitario–testicular (HPT), que regula la función reproductora. Como conclusión, el presente estudio pone de manifiesto dos cuestiones en cuanto a la acción de los disruptores endocrinos en tejidos reproductivos. En primer lugar, los efectos de la exposición aguda a DEHP pueden diferir significativamente de aquellos asociados con exposiciones crónicas. Por ejemplo, en el presente estudio no se observaron elevaciones en los niveles de esteroides sexuales en suero hasta después de 4 semanas de exposición a DEHP. Debido a que las exposiciones en vivo pueden afectar a varios sitios dentro del eje hipotálamo–pituitario–testicular, las exposiciones crónicas pueden proporcionar un modelo en el que efectos latentes que surgen, por ejemplo, en la hipófisis, en respuesta a eventos en otros órganos, por ejemplo, en el testículo, pueden ponerse de manifiesto en un momento posterior. En

segundo lugar, los resultados obtenidos apoyan la hipótesis de que varios de los productos químicos tienen actividad estrogénica y antiandrógena. Parece ser que algunos de los efectos producidos por el DEHP son reversibles después de un período de tiempo y se estima que durante la pubertad se presenta una mayor vulnerabilidad a estos efectos que durante la edad adulta (Akingbemi *et al.*, 2004).

En la Figura nº91 se indican los resultados encontrados tras una exposición crónica DEHP.

Figura nº91: Resultados de exposición crónica a DEHP.



En el esquema anterior se resumen los efectos del DEHP sobre las células de Leydig. La exposición crónica a DEHP aumentó los niveles de la gonadotropina LH en suero, de los esteroides sexuales T y estradiol. Estos efectos presumiblemente inducen el ciclo celular de proteínas y causan hiperplasia y proliferación de células de Leydig. El aumento en suero de andrógenos en las ratas tratadas con DEHP puede provocar pubertad precoz e inducir hiperplasia del epitelio prostático así como promover el desarrollo de seminomas testicular. Además, la inducción del supresor tumoral proteína p53 es sugerente de la actividad de reparación de ADN y representa un potencial para la neoplasia (Akingbemi *et al.*, 2004).

- Posibles mecanismos por los que el DEHP puede producir carcinogénesis y otros efectos (Tickner *et al.*, 2001)

EL DEHP pertenece a una clase de componentes llamados "proliferadores de peroxisoma". Los peroxisomas son orgánulos celulares que contienen enzimas con una variedad de funciones, incluyendo la oxidación de ácidos grasos y la biosíntesis de colesterol (Citron, 1995). Los animales que respondan a esta clase de productos químicos con proliferación de peroxisoma tienden a desarrollar cáncer de hígado tras la exposición a largo plazo. Numerosos estudios llegan a la conclusión de que la proliferación de peroxisoma es necesaria para la respuesta cancerígena a esta clase de productos químicos (Reddy *et al.*, 1986; Ward *et al.*, 1998).

Se han propuesto dos teorías para explicar la respuesta cancerígena: la primera establece que la inducción de proliferación de peroxisoma conduce a estrés oxidativo y la generación de radicales libres electrofílicos; la segunda teoría es el aumento de la proliferación de hepatocitos y la supresión de la apoptosis hepatocelular. Mientras que estos dos procesos juntos pueden explicar en gran parte el mecanismo de la respuesta cancerígena (Doull *et al.*, 1999), algunos estudios indican que puede haber otros factores importantes como genotoxicidad indirecta; efectos en la transformación de células y las comunicaciones intercelulares; y otros parámetros no peroxisomiales como efectos mitocondriales y en la actividad enzimática (Cattley y Glover, 1993; Melnick y Kohn, 1996; González *et al.*, 1998). Por ejemplo, el DEHP y el dietilhexiladipato, con inducción peroxisomal similar, no producen una respuesta tumorogénica similar en ratas (Melnick y Kohn, 1996).

Diversas investigaciones han demostrado que una clase de receptores nucleares PPAR ("Peroxisome Proliferator Activated Receptor") juegan un papel esencial en mediar los efectos carcinógenos de proliferadores de peroxisoma. El receptor PPAR más estudiado y que se cree ser el responsable de la hepatocarcinogenicidad de DEHP, es PPAR- α . Ratones criados sin este receptor, no presentan respuestas cancerígenas en el hígado (Gonzalez *et al.*, 1998; Ward *et al.*, 1998), debido a que los seres humanos tienen menos de una décima parte de los niveles expresados de PPAR- α en el hígado que los ratones y muchos sitios de unión PPAR pueden ser ocupados por proteínas competidoras, así, los seres humanos podrían ser menos propensos a desarrollar cáncer de hígado tras la exposición a proliferadores de peroxisoma (Doull *et al.*, 1999).

A pesar de la evidencia por la que el DEHP induce carcinogénesis en animales, no se puede aplicar a los seres humanos, las dudas persistentes conducen a algunos investigadores a concluir que no puede descartarse la posibilidad de respuestas carcinógenas relacionadas con el DEHP en los seres humanos (Citron, 1995; Melnick y Kohn, 1996). Una duda importante se refiere a la variabilidad interindividual en la expresión de PPAR- α , proliferación de peroxisomas y los efectos de la proliferación de peroxisomas, que podrían verse afectados por el estado de salud o la edad.

Con respecto a los efectos no cancerígenos de DEHP, estudios en ratones que carecen de receptor PPAR- α , mostraron que la fetotoxicidad, teratogenicidad, lesiones

testiculares y efectos en el riñón provocados por el DEHP ocurren al menos parcialmente, independientemente de la proliferación de peroxisomas (Peters *et al.*, 1997; Ward, *et al.*, 1998). Así, estudios de estos efectos en varias especies animales suelen ser directamente relevantes a los seres humanos.

Por ejemplo, la toxicidad testicular de DEHP parece explicarse por lo menos parcialmente por la interferencia con el enlace de hormona estimulante de folículo a su receptor en las células de Sertoli (Lloyd y Foster, 1988). Los seres humanos son susceptibles a la toxicidad testicular durante un período prolongado de tiempo, puesto que el período de proliferación de las células de Sertoli es durante la infancia y en la pubertad. En un estudio *in vitro*, Maloney y Waxman encontraron que el MEHP activaba los peroxisomas PPAR- γ de ratón y humanos, altamente expresados en varios tejidos humanos, incluyendo tejido adiposo, testículo, hígado y células hematopoyéticas que pueden desempeñar un papel importante en la toxicidad extrahepática del DEHP. Sin embargo, los mecanismos de toxicidad DEHP suelen ser múltiples y variables, dependiendo del efecto, órgano, edad y especies estudiadas (Maloney y Waxman, 1999).

En los últimos años, extensos estudios de laboratorio han tratado de determinar el impacto de la exposición a ftalatos, a largo plazo, en la salud humana. El MEHP, ha demostrado ser cancerígeno por la activación de dos factores de transcripción nuclear, PPAR- α y PPAR- γ que son importantes para la diferenciación celular (Rael *et al.*, 2009).

La lixiviación de DEHP de los dispositivos médicos de PVC puede influir en la expresión del gen MDR1, que puede inducir resistencia a los medicamentos en ciertas poblaciones de células cancerosas. Los medicamentos contra el cáncer, como el cisplatino (Masuyama *et al.*, 2005) y paclitaxel (Synold *et al.*, 2001), pueden estimular el receptor para esteroides xenobióticos (SXR) mediada por la transcripción de los genes MDR1, combinaciones de DEHP con tales medicamentos contra el cáncer puede activar de forma aditiva SXR humanos. Paclitaxel contiene como surfactante, aceite de ricino, su fabricante recomienda el uso de dispositivos de PVC libres de DEHP para evitar su lixiviación. Estos estudios sugieren el uso de dispositivos libres de DEHP para los pacientes con cáncer pueden disminuir la posibilidad de resistencia a los medicamentos quimioterápicos usados en el tratamiento del cáncer (Ozawa y Koibuchi, 2006).

Se ha estudiado la posibilidad de que los ésteres de ftalato inhiban los receptores nicotínicos neuronales de acetilcolina, que son sensibles a muchos anestésicos inhalados. Los resultados obtenidos demuestran que el DEHP modula la función de los receptores del ácido γ -amino butírico tipo A (GABAA) y de glicina. La contaminación con DEHP puede interferir en los estudios electrofisiológicos de los mecanismos anestésicos sobre esos receptores cuando se emplea PVC con DEHP como plastificante en los aparatos experimentales empleados (Yang *et al.*, 2007)

Rael y colaboradores han realizado un estudio para evaluar la migración de los esteres de ftalato desde las bolsas de transfusión de sangre al concentrado de hematíes que contiene (PRBC). Evaluaron las cantidades de DEHP y MEHP en bolsas de sangre recién donadas y determinaron que sus concentraciones 34,3 μ M para el

DEHP y 37 μ M para el MEHP coincidían con los datos bibliográficos. También comprobaban que las bolsas de sangre almacenadas un cierto tiempo (bolsas envejecidas) tenían mayores concentraciones de estos ésteres. En el plasma humano el DEHP es rápidamente metabolizado por esterasas a MEHP, el cual mediante glucuronización se elimina por orina. Es importante la acumulación del MEHP, el cual es mucho más tóxico que el DEHP (según estudios en ratas) y además tiene una elevada semivida debido a su capacidad para unirse a la seroalbumina. Debido a sus características lipófilas el DEHP también puede disminuir su propio metabolismo por inhibir los niveles de actividad de la arilesterasa.

La administración de concentrados sanguíneos en bolsas que contienen ftalatos, especialmente productos envejecidos, a pacientes traumatizados podía tener efectos nocivos debido a la lixiviación, por la disminución de los niveles de esterasas sanguíneas que presentan estos enfermos. También comprobaron que estos esteres cuando formaban parte de las bolsas que contenían HUVEC (células endoteliales de vena umbilical) eran capaces de liberar IL-8 (interleucina 8), la cual se asocia a procesos pro-inflamatorios. Sobre la base del estudio, se sugiere que la transfusión de las unidades más antiguas de concentrado de hematíes en los pacientes de traumatología podría conducir a una acumulación de DEHP y MEHP. Debido a las conocidas acciones bioquímicas de DEHP y MEHP, esta acumulación podría resultar en efectos pro-inflamatorios y otros efectos en los pacientes transfundidos (Rael *et al.*, 2009).

- Alternativas al PVC-DEHP

El Comité Científico de Medicamentos y Dispositivos Médicos (SCMPMD) publicaron un documento llamado "Opinión sobre DEHP en dispositivos médicos", concluyendo en 2002 que predominan las ventajas de DEHP sobre los riesgos y sólo en la versión final del año 2008 se encontró un potencial riesgo que dependía principalmente del tipo de exposición, dosis de exposición a través de lixiviación de los dispositivos médicos y la vulnerabilidad de los pacientes (Simmchen *et al.*, 2012).

Las bolsas de PVC con plastificante DEHP, es el material de acondicionamiento por excelencia empleado para acondicionar sangre, con el consiguiente riesgo asociado a la migración del DEHP. Desde los años 50 las bolsas de plástico se han empleado para el almacenamiento de sangre, pero sólo a finales de los 80 se pusieron de manifiesto las características de migración del DEHP especialmente en líquidos orgánicos.

Existe una dificultad adicional a la hora de eliminar el DEHP de los envases destinados a contener glóbulos rojos; la razón principal es que prolonga la vida media de los hematíes almacenados. Dado que del 5% al 10% del DEHP encontrado en la sangre está incorporado en las paredes celulares de hematíes, se puede concluir que el DEHP afecta a la flexibilidad de la membrana como hacen otros estabilizadores de membrana como manitol. La membrana flexible de los hematíes mantiene la adaptabilidad de esa célula en diferentes condiciones circulatorias y así asegura la integridad del glóbulo rojo y las características de flujo de sangre. Otro supuesto mecanismo de acción de DEHP se basa en que, durante el envejecimiento normal de

los glóbulos rojos, se altera la proporción colesterol/ lípidos y la molécula DEHP podría ocupar el espacio vacante y así mantener la flexibilidad de la membrana del glóbulo rojo. Sería de esperar que otros plastificantes tuvieran un efecto similar, pero la mayoría de los plastificantes alternativos no se incorporan en la membrana del glóbulo rojo.

Los requisitos necesarios para poder usar un material como bolsa para acondicionar sangre son la resistencia al calor y productos químicos, especialmente durante la esterilización, y permeabilidad de gases para asegurar que el nivel de oxígeno y el pH se mantengan constantes. Hay estrategias para desarrollar "bolsas de sangre de bajo riesgo". En la Tabla nº74, se muestra un resumen que enumera las diversas posibilidades para sustituir el DEHP como plastificante empleado en la fabricación de bolsas de sangre.

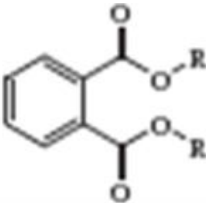
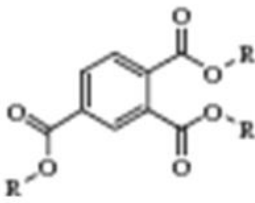
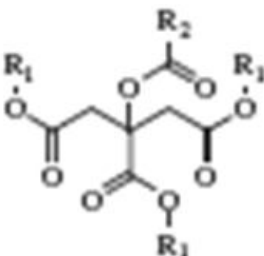
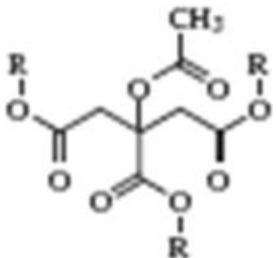
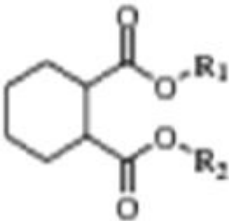
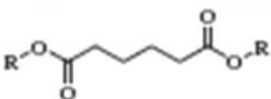
Tabla nº74: Resumen de las posibles alternativas al DEHP en bolsas destinadas a acondicionar sangre con sus ventajas e inconvenientes asociados a su uso (Simmchen *et al.*, 2012)

	Ventajas	Inconvenientes
Sustitución del plastificante y mantener el polímero	El PVC es inerte, duradero, barato, resiste el calor y el frío y se une fácilmente con otros plásticos	Contiene clorina (consumo de energía durante la producción) que puede formar dioxinas, los ftalatos pueden incrementar la formación de humo. Otros plastificantes no están completamente exentos de riesgo
Cambio del polímero	No se necesitaría plastificante	No tienen efectos positivos sobre los glóbulos rojos. No están claras las características de biocompatibilidad. Posibilidad de que los estabilizadores adicionales presentes tengan un efecto negativo
Mejoras técnicas	Características variables, adaptabilidad a las exigencias de los clientes	La alta tecnología puede incrementar los costes. El uso de nuevos materiales puede tener un impacto inesperado

A. Sustitución del plastificante: En esta situación, el PVC se mantiene como el polímero utilizado para fabricar las bolsas de sangre. En los últimos años, se han desarrollado una amplia gama de plastificantes. Estos incluyen diversas estructuras

químicas tipo ésteres, epóxidos y líquidos iónicos, que se han utilizado para este propósito. Se ha utilizado una selección de plastificantes (Figura nº92) en la fabricación de bolsas utilizadas para transfusión.

Figura nº92: Estructura química de los plastificantes más habitualmente empleados como alternativas al DEHP en bolsas de sangre (Simmchen *et al.*, 2012)

Nombre del plastificante	Acrónimo	Fórmula
Di-(2-etilhexil)-ftalato	DEHP (DOP)	
Tri-(2-etilhexil)trimellitato (trioctiltrimellitate)	TEHTM (TOTM)	
Butiril-tri-n-hexil-citrato	BTHC	
Acetil-tri-n-butiril-citrato	ATBC	
Di-isononil-1,2-ciclohexano)-di-carboxilato (hexamol)	DINCH	
Di-(2-etilhexil)-adipato	DEHA	

El tri-(2-etilhexil) trimellitato (TEHTM) es un plastificante similar al DEHP. Este compuesto también ha sido denominado como trioctiltrimellitato (conocido como TOTM). Como en la mayoría de plastificantes, exhibe un alto punto de ebullición, una temperatura de fusión baja, y es fácilmente soluble en la mayoría de los disolventes orgánicos. Es menos eficiente como plastificante que el DEHP; así, el polímero utilizado requiere un mayor contenido de plastificante para llegar a una flexibilidad fija cuando se utiliza TEHTM. Por otro lado, es menos probable que se desprenda de la película plástica, probablemente debido a su mayor peso molecular. La cadena lateral adicional también provoca una baja solubilidad en agua lo que en consecuencia provoca baja biodisponibilidad y biodegradabilidad. Es probable que la biodegradación ocurra, al igual que el DEHP, por hidrólisis de los ésteres. Sus metabolitos, di- y mono-trimellitato (2-etilhexil), sólo se encuentran en cantidades de 6% y 1%, respectivamente, en comparación con casi el 50% de MEHP en el caso del DEHP. La toxicidad aguda por vía oral es baja (2 g/kg). Las bolsas con TEHTM como plastificante demuestran buena permeabilidad para O₂, así como para el CO₂, pero no se han detectado efectos positivos significativos en hematíes. Las plaquetas son extremadamente sensibles a los cambios en el pH del medio en el que se suspenden, por tanto tiene que garantizarse la permeabilidad de O₂ y CO₂ en los envases destinados a su almacenamiento (Simmchen *et al.*, 2012).

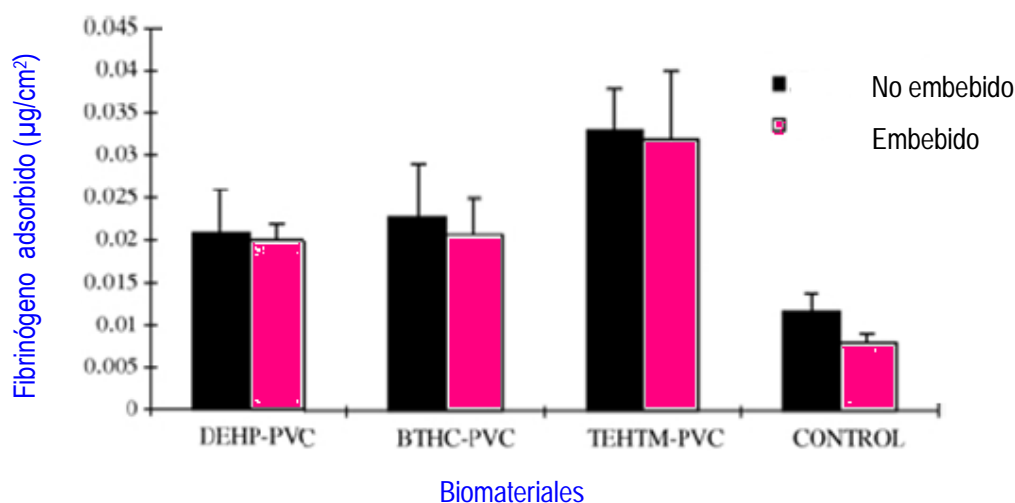
El butiril-tri-n-hexilcitrato (BTHC) fue desarrollado como plastificante específico empleado en la fabricación de bolsas de plástico destinadas a acondicionar hematíes. Ni el plastificante ni sus metabolitos muestran toxicidad, especialmente porque los metabolitos encontrados son, hexanol y ácido butírico. Draper y colaboradores concluyen que incluso la cadena lateral del metabolito hexanol desempeña un papel en la conservación de los glóbulos rojos. Las propiedades técnicas del BTHC son iguales o superiores a las del DEHP e incluso a temperaturas extremadamente bajas, necesarias para el almacenamiento congelado, el PVC plastificado con BTHC, muestra una mayor resistencia al estrés provocado por el frío. El BTHC reduce la lisis de los glóbulos rojos en menor medida que el DEHP.

De menor importancia como plastificante es el acetil-tri-n-butilcitrato (ATBC), que se utiliza principalmente en los Estados Unidos y muestra características muy similares a las de BTHC.

En la actualidad se están estudiando dos nuevos plastificantes dietilhexiladipato (DEHA) y el diisononilester del ácido ciclohexanodicarboxílico (DINCH) para su incorporación al material con el que se fabrican las bolsas para sangre. La toxicidad del DEHA es ligeramente inferior que la del DEHP pero es menos compatible con PVC que el DEHP, esa es la razón principal de por qué su uso permanecerá probablemente limitado a las aplicaciones a baja temperatura y por lo tanto no se producirá el uso generalizado para el almacenamiento de hematíes. El DINCH, tiene características estructurales y técnicas muy similares a DEHP, esto hace que su procesamiento se pueda realizar con equipos ya existentes. Se dice que no tienen casi ninguna tendencia de migración y las pruebas de toxicidad han sido prometedoras, por ello el DINCH cuenta con la aprobación de la FDA (Simmchen *et al.*, 2012).

Zhao y Courtney han realizado un estudio cuyo objetivo es determinar la correlación entre el comportamiento de adsorción del fibrinógeno en envases de PVC a los que se han incorporado distintos plastificantes. Los tres tipos de plastificante que se emplearon eran: di-(2-ethylhexil) ftalato (DEHP), tri-(2-ethylhexil) trimelitato (TEHTM) y n-butiriltri-n-hexil citrato (BTHC). La adsorción de fibrinógeno dependía en gran medida de la elección del plastificante, nivel de plastificante en la superficie y las condiciones de adsorción como es el tiempo de adsorción y la concentración de fibrinógeno en la solución. Los resultados muestran que es el BTHC el que presenta menor capacidad de adsorción de los tres plastificantes estudiados, mientras que el TEHTM parece tener la mayor afinidad para unirse al fibrinógeno. Para la membrana de hemodiálisis, Cuprophane tomada como control, se observa que cuando el material se embebe durante una noche en PBS (tampón fosfato) se obtiene una reducción de la adsorción de fibrinógeno, pero para el PVC plastificado no se observan diferencias significativas entre embeber y no embeber el plástico (Zhao y Courtney, 2003).

Figura nº93: Influencia del plastificante en la adsorción de fibrinógeno en las situaciones de plástico embebido o no con solución fosfato (PBS)



Se ha realizado un estudio para evaluar los efectos del almacenamiento a corto y a largo plazo en la migración del plastificante de cuatro tubos de PVC empleados en la terapia de oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO). Se usan distintos plastificantes, dos de los tubos contienen el plastificante DEHP, un tubo con tri (2-ethylhexil), trimellitato (TOTM), y el último con dioctil adipato (DOA). Las muestras fueron tomadas a intervalos de tiempo de 1, 4, 8, 24 y 48 horas, seguidas de muestras a 7, 14 y 28 días. Se determina la concentración de plastificante lixiviado en la solución. La migración se veía afectada por el fluido empleado y el tipo de tubo, de forma que se produjo mayor migración en los tubos con DEHP que en los que contenían TOTM y DOA. A largo plazo, la migración del plastificante ocurría en todos los tubos pero los de TOTM y DOA eran más adecuados que los de DEHP en almacenamientos a corto plazo. La selección del fluido empleado influye en gran medida en la migración del plastificante, así en las soluciones de lípidos y proteínas se

producía una mayor migración del plastificante que en las soluciones de cloruro sódico 0,9% (Horne *et al.*, 2009).

B. Uso de otros polímeros: Uno de los principales problemas asociados al uso del PVC son las sustancias como clorina y dioxinas que se liberan al medio ambiente especialmente durante su incineración o combustión. Además, los monómeros de cloruro de vinilo (VCMs) se han asociado con carcinogenicidad y otros efectos tóxicos. Si se reduce la producción de DEHP se reduciría la exposición ambiental a VCMs.

Los polímeros que habitualmente se emplean como alternativa al PVC/ DEHP son etilvinilacetato (EVA), poliolefinas como el polietileno (PE) y polipropileno (PP) e incluso poliuretano (PU), fluoropolímeros así como los elastómeros termoplásticos (TPE).

Las bolsas de sangre fabricadas con EVA están ya comercializadas. EVA es una mezcla de copolímero consistente en acetato de etilo y vinilo (VA) con atributos tales como buena flexibilidad, buenas propiedades de sellado y alta resistencia a las influencias externas. Al igual que las poliolefinas, EVA tiene una menor densidad que el PVC que repercute en una mejora de rendimiento económico. Cambiar el porcentaje de EVA puede afectar parámetros como punto de fusión y resistencia. A temperaturas bajas, el material muestra alta resistencia y baja tasa de rotura. El etilvinilacetato está aprobado para la mayoría de los envases de almacenamiento de sangre, y no se esperan efectos adversos para el almacenamiento de hematíes congelados.

Respecto a las poliolefinas, el PE tiene un rango medio de reactividad frente a las plaquetas, mientras que el uso de PP implica una alta reactividad con las plaquetas provocando su adherencia y por lo tanto una disminución posterior en el contenido de plaquetas. Las propiedades mecánicas de PE son fuertemente dependientes de la forma en que se realiza la polimerización, que incluye las condiciones de temperatura, presión y catalizadores usados.

El poliuretano está disponible en una gran variedad de formas debido a su estructura química, constituida por la adición de un componente de polidiol y un poliisocianato, ambos monómeros pueden ser además alifáticos o aromáticos y la ramificación es posible cuando se usa un poliol en lugar de un diol. Modificando los distintos componentes, varían las características del plástico obtenido. El rendimiento a bajas temperaturas del PU es mejor que el PVC, permitiendo esterilizar el material por óxido de etileno o radiación gamma. Tiene mejor biodegradabilidad que el PVC y exhibe un grado más bajo de trombogenicidad. Aunque los monómeros de isocianato son altamente tóxicos, el nivel de residuos es indetectable, resultando un bajo riesgo de toxicidad. El principal inconveniente para su uso generalizado es su alto precio.

Probablemente los elastómeros termoplásticos (TPE) sean la próxima generación de polímeros utilizados en la fabricación de contenedores de sangre. A temperatura ambiente, exhiben características típicas de los elastómeros y con aumento de la temperatura, se muestran más maleables. El principal problema como en el caso anterior, es su alto precio actual.

El último grupo importante de polímeros que habitualmente se emplean como alternativa al PVC/ DEHP son los fluoropolímeros, que ofrecen un alto grado de lubricidad, excepcional resistencia química y casi ninguna adhesión a la superficie. Presenta una reactividad muy baja frente a las plaquetas y una alta resistencia. Dentro del grupo de los fluoropolímeros, el más conocido es el politetrafluoretileno (PTFE), utilizado en implantes debido a que su toxicidad es lo suficientemente baja para que incluso en aplicaciones a largo plazo, sean físicamente inalterables. Permiten la fabricación de bolsas muy finas, lo que reduce el costo del material. Sin embargo, su alto precio limita el uso para fabricar bolsas de sangre. Además, su contenido de fluoruro lleva a contemplar aspectos ambientales críticos de producción y degradación.

También se ha intentado utilizar látex y siliconas para producir bolsas de sangre, pero como en la mayoría de los campos, esos materiales están siendo reemplazados debido a sus propiedades alergénicas. Por lo tanto es probable que en ningún momento sea uno de los principales sustitutos para las actuales bolsas de sangre de PVC (Simmchen *et al.*, 2012).

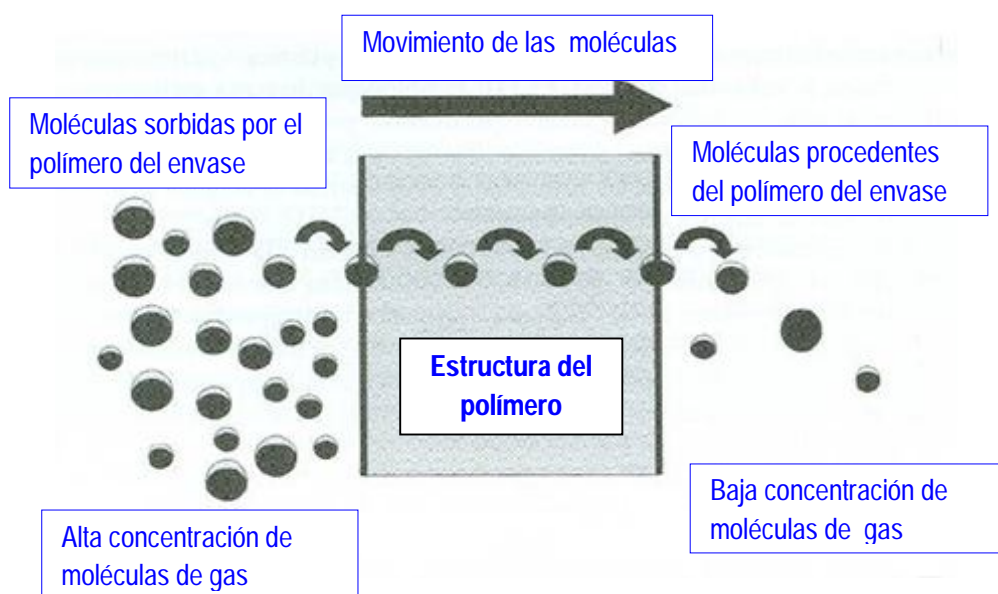
C. Modificación de los materiales ya existentes: En este tercer apartado se trata de modificar bolsas para acondicionar sangre, que ya existían con anterioridad, los materiales de su formulación o las condiciones de conservación.

Se puede concluir que hay muchos enfoques y muchas alternativas prácticas disponibles y numerosos grupos de investigación abordan este tema para el acondicionamiento de las plaquetas y plasma. En el caso de los hematíes, sin embargo, hay pocas alternativas convincentes que ofrezcan las mismas propiedades de protección de los hematíes que el DEHP, permitiendo su almacenamiento a largo plazo con la misma calidad. Actualmente existe una inevitable resistencia al cambio en parte basado en la relación de riesgo/costo. Se debe seguir investigando para intentar identificar la alternativa más segura (Simmchen *et al.*, 2012).

2.3. Permeabilidad

A diferencia del vidrio, el plástico es permeable. En el proceso de permeación se distinguen distintas etapas, primero se produce una disolución de la sustancia en la capa plástica, después se produce una difusión a través de ella y por último la desorción, paso en el que la sustancia llega al otro lado de la pared plástica. La permeabilidad es el fenómeno físico-químico de transferencia de masa a través del envase (Figura nº94).

Figura nº94: Modelo de permeabilidad de gases y vapores a través de una película de plástico de un envase



Se pueden destacar una serie de factores que influyen en la permeabilidad de los polímeros, la causa principal del paso de sustancia a través del plástico es la existencia de una diferencia de concentración entre ambas superficies de la pared plástica; las sustancias atraviesan la película intacta de plástico solo como gases, en estos casos la permeación depende de la presión de vapor y de sus relaciones con respecto a la superficie del material, expresándose este efecto por la ley de Henry, esta ley enuncia que a una temperatura constante, la cantidad de gas disuelta en un líquido es directamente proporcional a la presión parcial que ejerce ese gas sobre el líquido. Matemáticamente se formula del siguiente modo:

$$S = k_s * P$$

Donde P es la presión parcial del gas, S es la concentración del gas (solubilidad), k_s es la constante de Henry, que depende de la naturaleza del gas, la temperatura y el líquido.

En los polímeros cristalinos la permeabilidad es menor que en las correspondientes combinaciones amorfas. Los polímeros pueden ser más lipófilos (por ejemplo, poliolefinas), o más hidrófilos (por ejemplo, celofán, policarbonatos). Los plásticos hidrófilos presentan mayor permeabilidad para las sustancias hidrófilas y los plásticos lipófilos son más permeables para las combinaciones lipófilas; por otra parte, cuando sobre los plásticos actúan gases de lipofilia o hidrofilia semejante, las moléculas de vapor se acumulan en el plástico. El uso de coadyuvantes, como es el caso de los plastificantes, también modifican la permeabilidad del plástico al aumentar la movilidad de las moléculas de las cadenas del plástico. La permeabilidad para los gases también se ve reducida por irradiación con radiaciones ionizantes, debido a la reticulación que se produce en este proceso. El espesor de la pared sería otro factor a

tener en cuenta, así, para el mismo tipo de plástico, la permeabilidad es inversamente proporcional a su espesor.

Para la elección del plástico adecuado, deberán conocerse exactamente las propiedades de la formulación medicamentosa a acondicionar, especialmente su sensibilidad a la luz, a la humedad ambiental y al calor. También merece atención el tiempo durante el cual va a permanecer envasado (caducidad) y las condiciones ambientales en las que se va a mantener. En países tropicales, los envases de plástico, no son recomendables debido a que las interacciones entre contenido-envase o entre polvos y paredes del envase están favorecidas por la temperatura y la humedad de las zonas (WHO, 2000).

En la Tabla nº75 se reflejan los datos de permeabilidad al oxígeno y al vapor de agua de diferentes polímeros plásticos.

Tabla nº75: Datos de permeabilidad al oxígeno y al vapor de agua de diferentes polímeros plásticos (www.cienytech.com/).

Plástico	Permeabilidad	
	Oxígeno	Vapor de agua (grams/100sq in)
Poliétileno de baja densidad (LDPE)	300-400	1,0-1,5
Poliétileno de alta densidad (HDPE)	100-200	0,3-0,5
Polipropileno (PP)	150-200	0,2-0,5
Poliestireno (PS)	300-400	5-10
Policarbonato (PC)	200-300	3-8
Nitrilo	0,8	3-5
Cloruro de polivinilo (PVC)	5-10	0,9-2
Poliéster (PET)	10	0,9
Copolíester (PETG)	25	1,2
Nylon 6 (PA)	1-3	6-22
Poli (vinilideno) cloruro (PVDC)	0,1	0,01
Etileno vinil acetato (EVOH) (seco)	0,01	6

Algunos fármacos y sus excipientes poseen suficiente presión de vapor a temperatura ambiente como para que se produzca su volatilización a través de los constituyentes de su envase. Ésta es una de las razones para la pérdida del principio activo. Pueden producirse alteraciones organolépticas debidas a la permeación de sustancias volátiles a través de materiales plásticos, por ejemplo disolventes de las tintas de impresión (Aulton, 2004).

El polietileno es permeable a esencias utilizadas en preparaciones farmacéuticas, cosméticas y a productos volátiles como mentol, eucaliptol, alcanfor, anhídrido sulfuroso, etc. (Salazar-Macián, 2003). En soluciones de adrenalina y de morfina envasadas en recipientes de polietileno, se ha observado oxidación del principio activo y pérdida de anhídrido sulfuroso que, en forma de metabisulfito, se utiliza como antioxidante (Salazar-Macián, 2003)

2.3.1. Envases de polietileno de baja densidad (LDPE) para productos destinados a inhalación

Los medicamentos usados en el tratamiento de pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica se formulan habitualmente en forma de soluciones o suspensiones inhalatorias; el envasado puede ser en viales monodosis o multidosis. Los unidosos se fabrican habitualmente con LDPE, estos viales son permeables a algunos compuestos químicos volátiles. Como resultado de esta permeabilidad, los aditivos utilizados en estos materiales, como adhesivos, barnices, esmaltes o disolventes, se han encontrado en productos para inhalación envasados en LDPE (FDA, 2002).

El uso de envases de LDPE en productos destinados a inhalación introduce dos serios riesgos potenciales en cuanto a seguridad, por una parte el impacto en la pureza de los medicamentos a inhalar, relacionado con la permeabilidad de los envases de LDPE, y por otro lado la legibilidad de la etiqueta del envase. Debido a la potencial penetración de sustancias volátiles, las cuales pueden provocar broncoespasmo, muchos de los viales no llevan la etiqueta impresa, además, muchos envases de LDPE de diferentes productos parecen muy similares. La dificultad para leer las etiquetas y la apariencia similar de los envases contribuye a errores en la medicación. Recientemente, los envases de LDPE se están usando con otro tipo de productos como inyectables, formulaciones oculares, soluciones orales y productos de aplicación tópica, aumentando así el potencial riesgo de confusión entre productos para inhalación y productos con una vía de administración diferente (FDA, 2002).

En un estudio realizado por la FDA valorando diferentes productos en viales para inhalación, en la mayoría de estos productos se encontraron contaminantes químicos de varios tipos. El origen de estos contaminantes eran el envase primario y los componentes del etiquetado. Los componentes químicos característicos de las etiquetas de papel son adhesivos, barnices, tintas de imprimir y otras sustancias usadas en la propia fabricación de la etiqueta de papel. Cada uno de estos componentes tiene una formulación propia con otros muchos componentes químicos y disolventes, algunos de los cuales tienen un potencial significativo de migración y entrada en la formulación, por ello la FDA recomienda que se prohíba la aplicación directa de etiquetas de papel sobre envases semipermeables (Draft guidance for industry on Nasal Spray and Inhalation Solution, 1999).

Por varias razones, puede no ser posible identificar todos los posibles contaminantes químicos que pueden estar en el medicamento, o determinar su perfil toxicológico; los datos toxicológicos de muchos de los compuestos identificados son incompletos y los procedimientos analíticos pueden no detectar contaminantes químicos desconocidos; además los contaminantes pueden introducirse en el producto formulado como resultado de un cambio de las condiciones ambientales. Hay que tener en cuenta que el potencial efecto secundario de estos contaminantes químicos (Ej: broncoespasmo) coincide con la indicación para la que el medicamento es usado. Por ello, en clínica es difícil establecer si el broncoespasmo después del uso del medicamento es debido a los contaminantes químicos o a la enfermedad en sí.

Estos posibles problemas clínicos hacen que la FDA recomiende que los medicamentos para inhalación acondicionados en envases semipermeables (Ej: viales de LDPE) deberían protegerse además con un acondicionamiento secundario para minimizar y controlar la entrada de contaminantes químicos del ambiente al interior del medicamento. Especial consideración se debe tener con los componentes y la composición de los materiales usados en el envase secundario protector y el proceso de fabricación empleado (Ej: láminas adhesivas, plastificado sellado por calor, condiciones de temperatura variable, etc).

Las soluciones comerciales de **bromuro de ipratropio** se envasan en envases de LDPE, a través del cual pueden migrar componentes semivolátiles. Se ha usado cromatografía líquida de alta resolución para analizar la vainillina, un componente semivolátil en la solución de bromuro de ipratropio. Se midió la migración de vainillina en 2 preparaciones comerciales, Atrovent® solución para inhalación, envasada en un material de acondicionamiento secundario de bolsa de aluminio, y una solución genérica de bromuro de ipratropio envasada en cartón. Los niveles de vainillina en el Atrovent® después de 6 meses de almacenamiento a 4°C y 75% RH estaban por debajo del límite de detección (11ng/ml). Se observó migración significativa de vainillina después de un mes, en el caso de la solución genérica, niveles de 165ng/ml a 999ng/ml en 3 meses bajo las mismas condiciones. Los resultados demuestran que la protección que proporciona el material de acondicionamiento secundario es crítica para prevenir la migración de los componentes semivolátiles de las preparaciones medicamentosas almacenadas en envases de LDPE. Este estudio concuerda con las recomendaciones de la FDA para considerar que los componentes del material de acondicionamiento secundario como fuente de contaminación y el uso de tapas (típicamente lámina de aluminio) para disminuir la permeabilidad (Conkins *et al.*, 1999)

Se ha estudiado la estabilidad y la adecuación de los envases de un **jarabe antitusivo** en cinco tipos de envases de plástico: polietileno de alta densidad (HDPE), polietileno de baja densidad (LDPE), polipropileno (PP), polietileno tereftalato (PET), ámbar y transparente. Se utilizaron como control frascos de vidrio ámbar. Se valora el posible cambio de color, más acusado al aumentar la temperatura de ensayo (Tabla nº76). La pérdida de sabor puede atribuirse a la diferencia en la permeabilidad de los plásticos, el LDPE es el más permeable, sin embargo el polipropileno y el PET, al ser menos permeables ofrecen una buena protección para el sabor (Tabla nº77). Por otro lado, el pH inicial del jarabe para la tos es de 5,69. El máximo cambio en el pH se observó en el jarabe almacenado en envases de polietileno de baja densidad. Sin embargo, el cambio en el pH del jarabe almacenado en PET y en envases de polipropileno transparente era casi comparable al acondicionado en envase de vidrio (Tabla nº78). También se valora el cambio en la viscosidad del jarabe, disminuyendo de forma general cuando se produce un aumento de la temperatura (Tabla nº79) (Renuka Gupta *et al.*, 2007).

Tabla nº76: Cambios en el color del jarabe antitusivo

Condiciones de almacenamiento	Vidrio	HDPE	LDPE	Polipropileno	PET ámbar	PET transparente
Temperatura ambiente	No hay cambios	No hay cambios	No hay cambios	No hay cambios	No hay cambios	No hay cambios
37°	No hay cambios	No hay cambios	No hay cambios	No hay cambios	No hay cambios	No hay cambios
45°	Ligeramente marrón (18 s)	Ligeramente marrón (15 s)	Ligeramente marrón (9 s)	Ligeramente marrón (18 s)	Ligeramente marrón (12 s)	Ligeramente marrón (18 s)
60°	Marrón oscuro (3 s)	Marrón oscuro (3 s)	Marrón oscuro (3 s)	Marrón oscuro (3 s)	Marrón oscuro (3 s)	Marrón oscuro (3 s)
25%/60%RH	No hay cambios	No hay cambios	No hay cambios	No hay cambios	No hay cambios	No hay cambios
30%/60%RH	No hay cambios	No hay cambios	No hay cambios	No hay cambios	No hay cambios	No hay cambios
40%/75%RH	Ligeramente marrón (21 s)	Ligeramente marrón (18 s)	Ligeramente marrón (12 s)	Ligeramente marrón (21 s)	Ligeramente marrón (15 s)	Ligeramente marrón (21 s)

Se valora el cambio de color del jarabe antitusivo comparado con el color inicial que es rojo oscuro. S: tiempo en semanas

Tabla nº77: Cambios en el sabor del jarabe antitusivo

Condiciones de almacenamiento	Vidrio	HDPE	LDPE	Polipropileno	PET ámbar	PET transparente
Temperatura ambiente	No hay cambios	Mal sabor (18s)	Mal sabor (3s)	No hay cambios	Mal sabor (18s)	No hay cambios
37°	No hay cambios	Mal sabor (18s)	Mal sabor (3s)	No hay cambios	Mal sabor (18s)	No hay cambios
45°	Sabor reducido (21 s)	Mal sabor (9 s)	Mal sabor (3s)	Mal sabor (12s)	Mal sabor (9s)	Mal sabor (12s)
60°	Pérdida de sabor (3s)	Pérdida de sabor (3s)	Pérdida de sabor (3s)	Pérdida de sabor (3s)	Pérdida de sabor (3s)	Pérdida de sabor (3s)
25%/60%RH	No hay cambios	Mal sabor (21s)	Mal sabor (3s)	No hay cambios	Mal sabor (18s)	No hay cambios
30%/60%RH	No hay cambios	Mal sabor (18s)	Mal sabor (3s)	No hay cambios	Mal sabor (18s)	No hay cambios
40%/75%RH	No hay cambios	Mal sabor (9s)	Mal sabor (3s)	Mal sabor (12s)	Mal sabor (9s)	Mal sabor (3s)

Se valora el cambio de sabor del jarabe antitusivo comparado con el sabor inicial que es sabor frambuesa con un toque dulce. S: tiempo en semanas

Tabla nº78: Cambios en el pH del jarabe antitusivo

Condiciones de almacenamiento	Vidrio	HDPE	LDPE	Polipropileno	PET ámbar	PET transparente
Temperatura ambiente	5,67 (24s)	5,60 (24s)	5,53 (24s)	5,64(24s)	5,64 (24s)	5,65 (24s)
37°	5,59 (24s)	5,51 (24s)	5,47 (24s)	5,58 (24s)	5,56 (24s)	5,57 (24s)
45°	5,48 (18s)	5,39 (18s)	5,11(18s)	5,46 (18s)	5,40 (18s)	5,45 (18s)
60°	4,25 (18s)	3,25 (18s)	3,18 (18s)	3,67 (18s)	3,59 (18s)	3,62 (18s)
25°/60%RH	5,68 (24s)	5,63 (24s)	5,61(24s)	5,67 (24s)	5,66 (24s)	5,67 (24s)
30°/60%RH	5,64 (24s)	5,60 (24s)	5,56 (24s)	5,63 (24s)	5,62 (24s)	5,64 (24s)
40°/75%RH	5,52 (24s)	5,41 (24s)	5,39 (24s)	5,51 (24s)	5,46 (24s)	5,51 (24s)

Se compara el cambio de pH respecto al pH inicial del jarabe que es de 5,69. S: tiempo en semanas.

Tabla nº79: Cambios en la viscosidad del jarabe antitusivo

Tipo de envase	Viscosidad (cps)		
	45°C	60°C	40°/75%RH
Vidrio	73,33 (18s)	65,33 (18s)	71,33 (24s)
HDPE	69,67 (18s)	61,33 (18s)	66,67 (24s)
LDPE	67,33 (18s)	60,67 (18s)	65,33 (24s)
Polipropileno	71,33 (18s)	61,33 (18s)	70,67 (24s)
PET ámbar	71,33 (18s)	62,33 (18s)	69,33 (24s)
PET transparente	72,67 (18s)	62,67 (18s)	70,67 (24s)

Se compara el cambio de viscosidad con la viscosidad inicial del jarabe que es de 90-95 cps. Viscosidad del jarabe de antitusivo a temperatura ambiente, 37°C, 25°/60%RH y 30°/60%RH no se producen cambios, siendo la viscosidad 90-95 cP. S: tiempo en semanas

En cuanto a la estabilidad química, la formulación era más estable en vidrio incoloro y en envase PET y PET ámbar. Las propiedades organolépticas, especialmente el sabor del jarabe, se mantienen mejor en envases de PET transparente, en comparación con los envases de PET ámbar. Por lo tanto, los envases de PET transparente se pueden utilizar como una alternativa a los envases de vidrio para el jarabe antitusivo que contiene cloruro de amonio y clorhidrato de difenhidramina

En otro estudio, se estudió la absorción de 14 compuestos aromáticos en envases PET y PVC durante el almacenamiento de un [jarabe de fresa](#) durante 1 año. Las concentraciones en el jarabe y en el polímero fueron determinadas durante el almacenamiento y comparadas con los resultados obtenidos con los envases de vidrio. Debido a que los coeficientes de reparto y difusión en el PVC son mayores que en el PET, la cantidad de aroma absorbido era cuatro veces más alta en el PVC que en PET; sin embargo, la cantidad de compuestos aromáticos absorbidos era menos de 0,1% de la cantidad inicial presente en el jarabe, a excepción del butanoato de octilo. La variación de la concentración en el jarabe se interpretó como la combinación de un proceso de degradación y de un proceso de transporte en el material de acondicionamiento. Ambos efectos eran particularmente sensibles para el PET y los compuestos aromáticos inestables (Ducruet *et al.*, 2007).

A continuación se recopila en una tabla los problemas ocasionados por el plástico como material de acondicionamiento primario de medicamentos, con las referencias bibliográficas consultadas.

Tabla nº 80: Problemas ocasionados por los envases de plástico

ENVASES DE PLÁSTICO	
Adsorción y absorción al plástico	Holdsworth <i>et al.</i> , 1984, Wong <i>et al.</i> , 2006, Bergquist <i>et al.</i> , 2006, Sarsfield y Maloy, 1998, Arsène <i>et al.</i> , 2002, Beitz <i>et al.</i> , 1999,- Moorhatch y Chiou, 1974, Kambia <i>et al.</i> , 2005, Martens <i>et al.</i> , 1990, No authors: Drug interactions with medical plastics, 1983, Zeidler <i>et al.</i> , 1999, McLeod <i>et al.</i> , 2000, Frenette <i>et al.</i> , 2011, Xu <i>et al.</i> , 1997, Illum y Bundgaard, 1982, Lackner <i>et al.</i> , 1983, Airaudó <i>et al.</i> , 1993, Airaudó <i>et al.</i> , 1998, Sautou <i>et al.</i> , 1994, Kowaluk <i>et al.</i> , 1983, Uettwiller <i>et al.</i> , 2006, Sluzky <i>et al.</i> , 1991, 1992, Kuelto <i>et al.</i> , 2008
Extraíbles y lixiviables en envases de plástico (DEHP)	Marcato <i>et al.</i> , 2003, Takehisa <i>et al.</i> , 2005, Ortega <i>et al.</i> , 2002, Loff <i>et al.</i> , 2000, Sautou-Miranda <i>et al.</i> , 1996, Waugh <i>et al.</i> , 1991, Rhone-Poulenc Rorer Pharmaceuticals, 1997, Abbott 1993, 1994, 1996 y Baxter, 1995, Pearson y Trissel, 1993, Gotardo y Monteiro, 2005, Faouzi <i>et al.</i> , 1999, Faouzi <i>et al.</i> , 1995, De Lemos <i>et al.</i> , 2005, Smistad <i>et al.</i> , 1989, Kambia <i>et al.</i> , 2003, Wittassek <i>et al.</i> ; 2011
Permeabilidad	Conkins <i>et al.</i> , 1999, Renuka Gupta <i>et al.</i> , 2007, Ducruet <i>et al.</i> , 2007

Tabla nº 81: Principios activos que pueden sufrir adsorción al plástico

Sustancia	Polímero plástico incompatible	Referencia
Ceftazidima	PVC	Arsène <i>et al.</i> , 2002
Citrato de fentanilo con fluoruracilo	PVC	Xu <i>et al.</i> , 1997
Clomipramina	PVC	Airaudó <i>et al.</i> , 1998
Clonazepam	PVC	Schneider <i>et al.</i> , 2006
Clorazepato dipotásico	PVC/(compatible con Stedim 6®)	Airaudó <i>et al.</i> , 1993
Clorbutol	LDPE	Holdsworth <i>et al.</i> , 1984
Clormetiazol	Plásticos en general	No authors: Drug interactions with medical plastics, 1983
Clorpromacina	PVC y HDPE PVC	Sarsfield y Maloy, 1998 Kambia <i>et al.</i> , 2005
Diazepam	PVC PVC PVC PVC PVC/ (compatible con Stedim 6®) PVC	Kambia <i>et al.</i> , 2005 Martens <i>et al.</i> , 1990 Zeidler <i>et al.</i> , 1999 Illum y Bundgaard, 1982 Airaudó <i>et al.</i> , 1993 Kowaluk <i>et al.</i> , 1983
Dinitrato de isosorbida	PVC PVC	Martens <i>et al.</i> , 1990 Zeidler <i>et al.</i> , 1999
Dinitrato de isosorbida y heparina	PVC	Sautou <i>et al.</i> , 1994
Factor VIII	PVC	McLeod <i>et al.</i> , 2000
Fenol	LDPE	Holdsworth <i>et al.</i> , 1984
Fenotiazonas (algunas)	Plásticos en general	No authors: Drug interactions with medical plastics, 1983
Insulina	Plásticos en general	No authors: Drug interactions with medical plastics, 1983

Continuación Tabla nº 81

Sustancia	Polímero plástico incompatible	Referencia
Hidralazina	Plásticos en general	No authors: Drug interactions with medical plastics, 1983
Isopropilo de unoprostona (UI)	LDPE	Wong <i>et al.</i> , 2006
Levotiroxina sódica	PVC	Frenette <i>et al.</i> , 2011
Lidocaína clorhidrato	PVC	Lackner <i>et al.</i> , 1983
Medazepam	PVC	Illum y Bundgaard, 1982
Miconazol	PVC	Zeidler <i>et al.</i> , 1999
Midazolam	PVC/ (compatible con Stedim 6®)	Airaud <i>et al.</i> , 1993
Nimodipino	PVC	Zeidler <i>et al.</i> , 1999
Nitroglicerina	PVC PVC PVC	Kambia <i>et al.</i> , 2005 Martens <i>et al.</i> , 1990 Zeidler <i>et al.</i> , 1999
Propil-butil-paraben	PET	Bergquist <i>et al.</i> , 2006
Tiopentona sódica	Plásticos en general	No authors: Drug interactions with medical plastics, 1983
Trifluoperazina	PVC	Zeidler <i>et al.</i> , 1999
Vitamina A	Plásticos en general retinil acetato usar mejor retinil palmitato Retinil acetato (plásticos en general)	Moorhatch y Chiou, 1974 No authors: Drug interactions with medical plastics, 1983
Warfarina sódica	PVC PVC	Martens <i>et al.</i> , 1990 Illum y Bundgaard, 1982

Tabla nº 82: Fármacos que sufren procesos de filtración/migración
(www.sefh.es/54congresoInfo/documentos/ponencias/1020.pdf)

Fármaco	Envase	Causa
Amiodarona	PVC	Excipiente con polisorbato que libera el DEHP a la solución
Docetaxel	PVC	Excipiente con polisorbato que libera el DEHP a la solución
Paclitaxel	PVC	Excipiente con cremophor que libera el DEHP a la solución
Etoposido	PVC	Excipiente con cremophor que libera el DEHP a la solución
Tenoposido	PVC	Excipiente con cremophor que libera el DEHP a la solución
Ciclosporina	PVC	Excipiente con cremophor que libera el DEHP a la solución
Clordiazepoxido	PVC	Libera pequeñas cantidades de DEHP si se almacena
Miconazol	PVC	Libera pequeñas cantidades de DEHP si se almacena
Lípidos	PVC	Liberan el DEHP
Propofol	PVC	Libera DEHP

3. INTERACCIONES MEDICAMENTO-ELASTÓMERO

Al igual que sucede con el resto de los materiales empleados en la fabricación de envases de medicamentos, se pueden producir fenómenos de adsorción o absorción de los componentes de la preparación medicamentosa en la superficie de los cierres de goma, permeación de los componentes de la formulación a través del cierre, como sucede con los conservantes fenólicos y migración de los componentes del cierre a la preparación medicamentosa, ejemplos de este caso serían la migración del 2-mercaptobenzotiazol, aluminio, nitrosaminas y zinc, considerados como lixiviables comunes en los cierres de goma (Sacha *et al.*, 2010).

Alergia al látex

Sanitariamente, el problema más preocupante de los elastómeros, es la migración de partículas de látex a la preparación medicamentosa, pudiendo ocasionar la denominada “alergia al látex”. El látex o goma natural es un producto vegetal procesado, cuya fórmula química es *cis*-1,4-poli-isopreno (Florida *et al.*, 2004; Sussman *et al.*, 2002). Por sus propiedades elásticas, se utiliza para elaborar numerosos productos médicos y de uso cotidiano, como guantes, preservativos, adhesivos, sondas, catéteres intravenosos, empastes, chupetes, tetinas, etc. Por tanto, el individuo está en contacto permanente con él desde la primera infancia. Es especialmente a partir de la II Guerra Mundial (1939-45) cuando se intensifica la producción de látex y se generaliza su utilización, fundamentalmente en el ámbito sanitario con la incorporación de los guantes de látex a la práctica médica diaria, como medida de precaución frente a la transmisión de enfermedades infecciosas (Navarrete *et al.*, 2006).

El látex se obtiene de la savia del árbol del caucho, *Hevea brasiliensis*, perteneciente a la familia *Euphorbiaceae*. Es una emulsión acuosa coloidal, de aspecto lechoso, obtenida del citoplasma de células altamente especializadas, llamadas laticíferas (Sussman *et al.*, 2002). Está compuesto por agua 55-65%, poliisopreno (goma) 30-40%, proteínas 2,3%, fitosteroles 0,1-0,5%, resinas 1,5-3,5% y azúcares 1-2% (Beltri *et al.*, 2005). Durante la producción de los objetos de goma se añaden al látex natural diversas sustancias químicas para mejorar su procesamiento y para dotar al producto final de las características fisicoquímicas y mecánicas deseadas, entre estos aditivos se encuentran aceleradores, conservantes y antioxidantes. A partir de la savia se obtiene el látex natural, principal componente de materiales como guantes y catéteres. En un segundo proceso, se somete el látex natural a compresión seguida de vulcanización, cloración, lavado y procesado a elevadas temperaturas, desnaturalizando parcialmente las proteínas antigénicas, de esta manera se producen los tapones de los viales y las gomas acopladas al émbolo de las jeringas. Sin embargo, el material obtenido tras este último proceso continúa siendo susceptible de provocar reacciones alérgicas, aunque la capacidad alérgica de este tipo de goma modificada es muy inferior a la que presenta el látex natural (Ventura *et al.*, 2001)

En el látex natural se han identificado hasta 200 polipéptidos diferentes, de los cuales, 56 se han asociado directamente con reacciones de hipersensibilidad inmediata. El resto de fracciones presentes en el látex como lípidos, carbohidratos, sustancias inorgánicas y agua se comportan como no sensibilizantes. Durante el procesamiento del látex natural se adicionan sustancias químicas que van a ser responsables de una reacción de hipersensibilidad retardada (Lanuza *et al.*, 2000). Se han identificado hasta la actualidad 13 alérgenos del látex (Wagner y Breiteneder 2005) que se designan según las normas internacionales propuestas por el Comité Internacional de Nomenclatura de alérgenos (Blanco 2003). En primer lugar, con las 3 primeras letras correspondientes al género (*Hev*), la primera letra de la especie (*b*), y un número que corresponde al orden de identificación y caracterización del alérgeno (del 1 al 13).

Los alérgenos del látex pertenecen a familia de proteínas presentes en otros tejidos de origen vegetal con las que presentan una homología significativa desde el punto de vista estructural y funcional. Por este motivo, es posible que la IgE específica frente a algunos alérgenos del látex pueda reconocer otras proteínas. Esta es la base molecular que sustenta, por ejemplo, algunas asociaciones clínicas bien definidas entre el látex y la alergia a frutas. Por tanto, las bases inmunopatológicas para estas asociaciones clínicas es la reactividad cruzada entre antígenos de diferentes fuentes, debido a las similitudes moleculares entre sus epítomos (Blanco, 2003).

En la bibliografía disponible se han descrito desde reacciones anafilácticas hasta reacciones locales en zonas de punción, achacables al contenido de látex en tapones, jeringas y tubos/gomas de infusión. Se sabe que la cantidad de látex existente en el material de acondicionamiento de la medicación es capaz de producir diferentes reacciones en pacientes con hipersensibilidad al látex (Shojaei *et al.*, 2002; Hoffman 2000; Towse *et al.*, 1995; Roest *et al.*, 2003).

La primera descripción de hipersensibilidad inmediata por látex la realizó Stern en Alemania en 1927. Pero su origen no se conoció hasta que Frosch y colaboradores (Frosch *et al.*, 1986) identificaron que estas reacciones estaban mediadas por IgE. En España, el primer caso lo publicaron Carrillo y colaboradores en 1986 (Carrillo *et al.*, 1986) al describir el caso de una doctora que presentó rinitis y urticaria-angioedema a los pocos minutos de utilizar guantes quirúrgicos, por lo que tras el estudio alergológico sugirieron que el alérgeno podía ser una proteína presente en el látex natural. Desde entonces, son cada vez más numerosos los casos publicados de reacciones alérgicas a productos de caucho natural, incluidas anafilaxias sistémicas descritas por primera vez por Axelsson y colaboradores (Axelsson *et al.*, 1987). Este caso se trataba de una dentista que tuvo una reacción anafiláctica durante una exploración ginecológica. Nelson en 1994 (Nelson *et al.*, 1994) publica un caso de una reacción anafiláctica en una niña de siete años con antecedentes de alergia al látex. En este caso, parece ser que la radiografía había sido manipulada o había estado almacenada con productos que contenían látex (Beltri *et al.*, 2005).

Aunque la prevalencia de alergia al látex es alrededor del 1% de la población general, hay algunos grupos que parecen estar en mayor riesgo de sensibilización, es el caso de niños con espina bífida, anomalías urogenitales congénitas o sometidos a múltiples intervenciones quirúrgicas y los sanitarios (que experimentan alta exposición a los productos de caucho natural). Entre las poblaciones con riesgo de sensibilización en el lugar de trabajo, los trabajadores sanitarios son los más perjudicados, ya que afecta al 3-17% de esta población. Por colectivos específicos, la tasa de prevalencia es mayor en odontólogos, personal de quirófano, enfermería y cirujanos. Otros profesionales afectados son: trabajadores de productos de goma y trabajadores de las plantaciones de látex, además de profesiones afectadas por la utilización de guantes de látex en el trabajo, como peluqueras, empleadas de hogar, trabajadores de invernaderos y manipuladores de alimentos. También existen factores de riesgo adicionales para la alergia al látex como puede ser antecedentes de atopia, que puede manifestarse como rinitis, dermatitis reactivas de las vías respiratorias o dermatitis en la infancia; eccema, debido a la creciente invasión de las proteínas del látex a través de la piel dañada; y las alergias a los alimentos con reactividad cruzada con alérgenos del látex, como plátano, castaña, aguacate y kiwi (Shojaei, 2002). Otro posible factor de riesgo parece estar relacionado con el sexo, las reacciones alérgicas al látex ocurren con más frecuencia en mujeres (Orias, 2008).

- Síntomas de alergia al látex

Tras el contacto del ser humano con el látex, se pueden producir dos tipos de reacciones: reacciones alérgicas y dermatitis irritativa.

A. Reacciones alérgicas

1. *De hipersensibilidad inmediata o tipo I mediada por Ig E*, producida por las propias proteínas del látex. Son característicos los síntomas inmediatos, desde pocos minutos hasta una hora tras la exposición al producto de látex, pudiendo estar

localizados en la zona de contacto o ser generalizados. La sensibilización a este alérgeno está condicionada por una serie de factores: características inmunológicas personales, cantidad de alérgeno de látex a la que se expone el individuo, tiempo de exposición al alérgeno, frecuencia de la exposición y ruta de exposición: cutánea, percutánea, mucosa (respiratoria, gastrointestinal), parenteral. La presencia de una dermatitis en manos se ha asociado con un mayor riesgo de sensibilización tipo I al látex. Después de la primera exposición, los pacientes producen IgE específica para Hev b. Así se activan las células T y se inducen células B para formar células específicas a nivel plasmático, las cuales se unen a la superficie de los mastocitos y basófilos para que cuando suceda una reexposición se desarrolle una degranulación de éstas y liberen mediadores tales como histamina, triptasa sérica, prostaglandinas y leucotrienos (Camargo, 2006).

2. *Dermatitis de contacto, mediada por un mecanismo de hipersensibilidad retardada o tipo IV.* Es producida por los aditivos, aceleradores y antioxidantes que se añaden al látex en su proceso de fabricación. Suele presentarse como eccema difuso o parcheado en dorso de manos o dedos, terminando abruptamente en la muñeca, aunque en ocasiones pueden extenderse a brazos. Aparece entre las 12-48 horas tras la exposición, en personas previamente sensibilizadas y resulta de una sensibilización de las células T a los aditivos del látex.

En la Tabla nº83 se recopilan las características clínicas de las reacciones alérgicas al látex.

Tabla nº83: Reacciones alérgicas al látex, características clínicas (Beltri *et al.*, 2005; Salazar y Pimentel 2001).

	REACCIONES TIPO I	REACCIONES TIPO IV
Síntomas	Urticaria, rinitis, angioedema, crisis asmática, shock anafiláctico	Dermatitis por contacto, rash cutáneo, vesículas y ampollas
Etiología	Anticuerpos de IgE producidos por las células B	Células T sensibilizadas al antígeno
Aparición	De 1 minuto a 1 hora posterior al contacto	De 24 a 96 horas después del contacto
Duración	Desaparece al eliminar el alérgeno	Varios días
Ocurrencia	Requiere de una previa exposición al alérgeno	Primera vez que se expone al alérgeno
Alérgenos	Proteínas del látex (en muchos casos), talco, almidón de maíz, aditivos químicos usados durante la manufacturación (en pocos casos)	Aditivos químicos usados durante la manufacturación (en muchos casos)

B. Dermatitis irritativa

Los productos de látex también ocasionan con frecuencia *dermatitis irritativa*, no mediada por mecanismos inmunológicos. Es la manifestación cutánea más frecuente asociada al látex por el uso de guantes. Se puede desarrollar en los minutos u horas posteriores a la exposición a elementos que contengan látex, es una respuesta no alérgica que se manifiesta por lesiones secas y costrosas en las zonas expuestas. La sudoración y la fricción bajo el guante pueden agravar las lesiones, y con la exposición repetida causará lesiones papulares y ulcerativas.

La sensibilización al látex está definida como la presencia de anticuerpos IgE al látex sin manifestaciones clínicas. La sensibilización no siempre desarrolla alergia en contacto con productos que contengan látex. La alergia se refiere a cualquier reacción inmune asociada al látex con manifestaciones clínicas que incluyen reacciones de hipersensibilidad tipo I a las proteínas del látex y reacciones de hipersensibilidad tipo IV (Camargo, 2006).

Entre los síntomas más frecuentes que aparecen tras el contacto con el látex, destaca la urticaria de contacto, a los 5 minutos del contacto comienza el prurito, apareciendo en la zona de contacto eritema y habones que se pueden extender a zonas próximas o diseminarse por todo el cuerpo. A nivel respiratorio y conjuntival, las manifestaciones agudas de rinitis, conjuntivitis y/o asma bronquial comienzan desde minutos hasta 2 horas después del contacto; los síntomas nasales incluyen prurito nasal, estornudos y congestión; los síntomas conjuntivales incluyen prurito ocular, lagrimeo, eritema conjuntival y edema; los síntomas bronquiales incluyen tos seca, disnea y sibilancias audibles. Tras el contacto con el alérgeno se pueden producir manifestaciones sistémicas, angioedema, urticaria generalizada y shock anafiláctico. También cabe destacar la posible aparición de alergia alimentaria por reactividad cruzada con frutas, comentada anteriormente y que se suele manifestar con síntomas digestivos como vómitos, dolor abdominal o deposiciones diarreicas (Ares, 2009).

- Diagnóstico de la alergia al látex

El diagnóstico debe basarse en la historia clínica, examen físico y en la presencia de signos y síntomas secundarios a la activación de los mastocitos y liberación de mediadores inflamatorios. Es fundamental identificar las categorías de riesgo y hacer una buena anamnesis, es decir recopilar información mediante preguntas específicas formuladas bien al propio paciente, bien a otras personas que conozcan a este último y puedan dar datos útiles, con vistas a obtener información valiosa para formular el diagnóstico y tratar al paciente. Se considera una prueba de alergia al látex cualquier reacción inmediata compatible con alergia (rinitis, asma, urticaria, angioedema, anafilaxia) en relación con la exposición a productos de látex, así como los antecedentes de reacciones inmediatas en relación con la ingestión de ciertas frutas y los antecedentes de anafilaxia intraoperatoria o en el transcurso de exploraciones con sondas o guantes de látex (Navarrete *et al.*, 2006). En niños suele ser característico el angioedema peribucal tras inflar globos de látex. Se ha desarrollado una prueba cutánea (*prick-test* o escarificación) que determina la presencia de IgE

específica frente al látex. La técnica consiste en hacer una incisión poco profunda en la piel depositando una gota de antígeno diluido. Es una prueba relativamente segura con una sensibilidad y especificidad alta aunque no exenta de riesgos, pudiendo producir shock anafiláctico (Ares, 2009).

También se pueden realizar pruebas de laboratorio, la prueba a realizar se denomina RAST y determina los anticuerpos IgE libres en suero. La técnica es más cara y lenta que la prueba cutánea pero tiene la ventaja de evitar el riesgo a sufrir una reacción anafiláctica (Ares, 2009).

En casos necesarios se recurre a la determinación de IgE específica en sangre o a la prueba de provocación específica. Confirman el diagnóstico y se suelen emplear cuando existe discordancia entre la historia clínica y las pruebas complementarias. Aunque la técnica es sencilla, acarrea cierto riesgo. Las pruebas pueden ser por frotamiento de la piel con látex, prueba de exposición conjuntival o nasal y prueba de provocación bronquial. Deben de ser realizadas en un medio hospitalario y por personal cualificado (Ares, 2009).

También se recurre a la medición de la triptasa sérica β , proteasa almacenada en los mastocitos que se correlaciona con el compromiso hemodinámico del paciente; su liberación ocurre inmediatamente, presentando su pico a los treinta minutos y posteriormente disminuye en forma gradual. La histamina no se mide de forma rutinaria por su corta vida media, además no es específica de las células mastoideas y de los basófilos (Camargo, 2006).

La FDA tiene aprobadas tres pruebas serológicas para la medición de anticuerpos al látex específicos para Ig E. Los resultados de éstos se dividen en siete clases y rangos que van desde la clase 0 a clase VI. El primero demuestra la presencia de anticuerpos Ig E mientras que el último demuestra un gran incremento de anticuerpos Ig E. La sensibilidad y especificidad de estos test son dependientes de la técnica usada. No hay recomendaciones actuales de realizar estos test en pacientes sin historia clínica que sugiera alergia al látex. Los test en piel con extractos de látex deben ser realizados cuatro a seis semanas después del episodio anafiláctico porque existe depresión de los mastocitos y debe ser realizado por personal entrenado (Camargo, 2006).

- Prevención y tratamiento

En los pacientes alérgicos al látex, la mejor alternativa es evitar la exposición al no existir un tratamiento específico ni una premedicación efectiva. Actualmente, la inmunoterapia específica con vacunas alérgicas se ha considerado como una opción válida para el tratamiento de esta enfermedad (Ares, 2009). Utilizando la vía subcutánea y sublingual, se ha demostrado la eficacia de la inmunoterapia específica con látex al mejorar la sintomatología cutánea y respiratoria pudiendo los pacientes desensibilizados utilizar guantes de látex y someterse a procedimientos diagnósticos terapéuticos sin reaparición de los síntomas (Florido *et al.*, 2004; Sastre *et al.*, 2003).

- Contaminación de los medicamentos por látex de los elastómeros

Se realizan estudios para determinar la composición de los cierres de goma de las especialidades farmacéuticas disponibles, puesto que la información proporcionada por los fabricantes, es escasa y a veces nula, siendo importante tener este dato puesto que algunos de los componentes pueden tener efectos carcinogénicos o producir serios problemas en pacientes alérgicos al látex. Otros estudios se centran en comprobar la cesión o migración de los compuestos alergénicos del látex, que forma parte del material de acondicionamiento, a la preparación medicamentosa que alberga y la repercusión sanitaria del uso de materiales fabricados con látex, en pacientes alérgicos a esta sustancia. Los casos de hipersensibilidad al látex originada por el material de acondicionamiento de los medicamentos, son raros, pero han sido descritos en la literatura. El problema en la medicación se plantea en la seguridad que ofrecen los tapones de los viales y otros dispositivos de acondicionamiento. También se pone de manifiesto la posibilidad de que al perforar el tapón de goma para extraer la medicación, se desprendan pequeñas partículas que llegarán a formar parte de la solución medicamentosa e incluso inyectarse en el paciente, es el llamado efecto "coring".

En 1991, la FDA hizo pública una alerta médica debida al látex de caucho natural, desde ese momento la alergia al látex se considera un importante problema sanitario (FDA, 1991).

En 1997, la FDA emitió una regla que requiere la declaración en el etiquetado de dispositivos médicos, incluido envases que contengan caucho natural susceptible de entrar en contacto con los seres humanos. En el etiquetado debe aparecer la siguiente leyenda: "Precaución: este producto contiene látex natural que puede causar reacciones alérgicas". Sin embargo, se cuestiona si el caucho natural seco utilizado en cierres de viales farmacéuticos o elementos de las jeringas puedan ceder proteínas alergénicas, creando un riesgo de exposición de alérgenos para personas alérgicas al látex que reciban medicamentos parenterales. Desde que a partir de 1996 están disponibles tapones sintéticos de butilo y de caucho isopreno se propuso excluir totalmente el caucho natural de los cierres de viales farmacéuticos (Pharmaceutical Forum, 1996)

Después de recibir numerosas peticiones ciudadanas y comunicaciones de la industria, la USP y la FDA dictaminaron que no había suficientes estudios para demostrar que los cierres de viales de caucho natural seco en frascos de medicamentos constituían un riesgo importante de reacciones en personas alérgicas al látex. La FDA decidió no prohibir el látex de caucho natural en productos combinados como los viales empleados para acondicionar preparaciones medicamentosas (FDA, 1998). Esta decisión se basó en el hecho de que se realizaron pruebas de proteína total en cierres de viales de caucho natural mediante el ensayo de Lowry, que posteriormente se supo que no era lo suficientemente sensible como para detectar niveles bajos de alérgeno de látex, con lo cual no se pudo detectar la proteína migrada.

Debido a que la información sobre la composición exacta del cierre no siempre era fácilmente accesible, incluso por el fabricante, se comenzó a quitar los cierres de los viales farmacéuticos antes de extraer el contenido. Las consecuencias prácticas de esta alternativa implican las dificultades técnicas de eliminar algunos cierres y el hecho de usar un sistema abierto que incrementa el potencial de contaminación microbiana. A este respecto Orias y colaboradores realizaron un trabajo cuyo objetivo era obtener información sobre la composición de los tapones de caucho empleados en el material de acondicionamiento de preparaciones medicamentosas inyectables, disponibles en el Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), debido a que consideraban la alergia al látex como un problema de gran envergadura en procedimientos quirúrgicos y anestésicos, puesto que se utilizan una variedad de fármacos, como corticosteroides, anestésicos y relajantes musculares acondicionados en envases con tapones de caucho. En cualquier procedimiento quirúrgico, la presencia de látex en estos medicamentos podría iniciar una reacción alérgica, aumentando así el riesgo de estas prácticas. Para realizar el estudio se solicitó información sobre la composición de los tapones, a los laboratorios farmacéuticos y a los fabricantes de los tapones de caucho, ya que esta información no estaba disponible en las etiquetas de los envases de estas preparaciones medicamentosas. El resultado obtenido fue que la información proporcionada por los fabricantes fue tardía y en algunos casos no proporcionaban la composición de los tapones. Ante este hecho, los autores justificaban la necesidad de que las autoridades sanitarias obligaran a identificar los tapones que contienen látex natural en su composición. La existencia de directrices oficiales para el etiquetado y la identificación de productos que contienen látex posiblemente podría suponer grandes beneficios por facilitar la prevención de la exposición en pacientes alérgicos (Orias, 2008). En España, como se ha indicado en el Capítulo II de la tesis, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en su circular 2/2008 considera el látex como un excipiente de declaración obligatoria, estableciéndose la leyenda que debe aparecer en el etiquetado, prospecto y ficha técnica de los medicamentos cuyo material de acondicionamiento contenga látex de caucho natural.

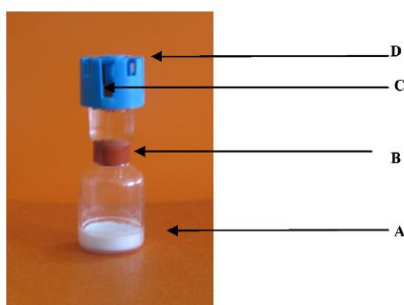
Posiblemente el primer estudio realizado para determinar si el alérgeno del látex se libera a las soluciones desde un dispositivo de caucho natural seco fue realizado por Melton (Melton, 1992). En este estudio, se realizaron pruebas de punción cutánea con extractos salinos que habían estado en contacto con componentes de la jeringa, que contenían caucho natural durante 1–24 horas, se realizaron los ensayos con 12 individuos alérgicos al látex y 5 no alérgicos. Tres alérgicos al látex y ninguno de los individuos no alérgicos, desarrollaron reacciones cutáneas definitivas, presumiblemente debido a los alérgenos del látex del caucho natural de las jeringas utilizadas en el ensayo. Melton llegó a la conclusión que el látex de las jeringas podría suscitar una reacción halo pálido/ rojez detectada con la prueba de punción cutánea en algunos, pero no de todos los sujetos alérgicos al látex. Lamentablemente, estos datos no fueron publicados nunca como un trabajo completo en una revista. En 1996, Jones y colaboradores (Jones *et al.*, 1996) intentaron un estudio similar, examinar los preparados de colágeno bovino almacenados en jeringas de caucho natural durante 45 meses. De los 39 sujetos alérgicos al látex, uno tuvo resultados positivos a las pruebas cutáneas, y ninguno de los 31 no alérgicos. Los autores sugieren que hubo

cesión alérgeno de látex, pero en niveles bajos. Sin embargo en un estudio diferente, Thomsen y Burke (Thomsen y Burke, 2000) fueron incapaces de detectar alérgeno de látex utilizando un inmunoensayo de inhibición insensible en soluciones de cierres de caucho natural en frascos cuyos cierres fueron pinchados una vez. Para aclarar este tema, Hamilton y colaboradores (Hamilton *et al.*, 2005) decidieron realizar un estudio en el que 12 voluntarios alérgicos al látex y 11 no alérgicos, se sometieron a pruebas cutáneas con soluciones procedentes de cinco viales. Cada tipo de frasco contenía un cierre de diferente composición: A = 100% sintético bromobutilo, B = látex de caucho natural de 95,3% (goma/crepe), C = látex de caucho natural de 66% (crepe), D = isopreno sintético 100% y E = 100% de goma sintética/ isopreno. Los cierres de viales utilizados en el estudio se fabricaron mediante formulaciones estándar comercializadas de productos parenterales. Estos fabricantes producen la mayoría de los cierres de viales utilizados en la industria farmacéutica. Se ocultó la composición de los cierres a los investigadores y a los sujetos que formaban parte del estudio y se realizaron punciones secuenciales y ensayos cutáneos intradérmicos con soluciones que contenían 0,4% de fenol y 0,03% de albúmina sérica humana, las cuales se habían almacenado en posición invertida durante nueve meses antes de su uso. Las soluciones se obtuvieron de frascos con cierres no perforados (0P) y viales con cierres pinchados 40 veces (40P) utilizando una aguja de calibre 21G, 12-24 horas antes del ensayo. Los resultados de todas las pruebas cutáneas (punción e intradérmica) en los sujetos no alérgicos al látex, fueron negativos basándose en los criterios de Norman (<5 mm halo pálido y < 10 mm eritema a los 15 minutos) (Norman y Peebles, 1997). De los 12 sujetos alérgicos al látex, 2 tuvieron reacción intradérmica cutánea claramente positiva para soluciones en los viales 0P y 5 sujetos reaccionaron a las soluciones de los viales 40P que contenían látex de caucho natural. Dos alérgicos al látex también tenían inexplicablemente reacción positiva pero resultados no reproducibles en las pruebas cutáneas intradérmicas de las soluciones de vial A que contenía bromobutilo pero no con las soluciones contenidas en los viales D y E. Los datos del estudio indicaron que los cierres de caucho natural liberaban proteínas alergénicas de látex a las soluciones en cantidades suficientes para inducir resultados positivos a la prueba cutánea intradérmica en hasta el 41% de los pacientes alérgicos al látex pero no en individuos no alérgicos al látex. La lixiviación de alérgenos del látex puede ocurrir durante el transporte y almacenamiento, cuando la solución está en contacto directo con el cierre, además aumenta la cantidad de alérgenos del látex al pinchar el cierre para extraer la solución medicamentosa. Por otra parte, se desconoce la influencia del pH de la preparación medicamentosa, de los excipientes (conservantes, solubilizantes, sustancias tampón) y vehículos, en la elución de proteína alergénica desde los cierres de caucho natural. La vía de exposición también influirá en la velocidad y el alcance de la absorción del látex tras la administración del medicamento. Los adultos alérgicos al látex sometidos a desensibilización, pueden tolerar por vía oral y sublingual, hasta gramos de proteínas del látex (Toci *et al.*, 2001; Patriarca *et al.*, 2002), sin embargo, la administración intramuscular de hasta 100 µg de proteína alergénica de látex en personas sensibilizadas durante la inmunoterapia puede provocar severas reacciones sistémicas que pueden aparecer desde unos minutos a varias horas después de la exposición en individuos alérgicos al látex (Leynadier *et al.*, 2000). Finalmente, las variables relacionadas con la proteína alergénica (peso molecular y heterogeneidad de punto isoeléctrico), respuesta inmune del paciente (especificidad, cantidad, celular y

humoral) y factores idiosincrásicos (salud general, predisposición genética para atopia, liberación de mastocitos y basófilos) pueden influir en el riesgo general de una reacción alérgica (Hamilton *et al.*, 2005).

La limitada estabilidad de algunas sustancias activas en presencia de humedad, hace necesario utilizar el proceso de liofilización a fin de lograr la estabilidad a largo plazo. Cuando estas formulaciones se van a administrar por vía parenteral se acondicionan como dos componentes separados que se mezclan posteriormente, antes de la inyección. Principalmente existe riesgo de contaminación microbiológica durante la preparación, seguridad del personal sanitario, y a veces se necesita mucho tiempo para su preparación cuando en ocasiones urge su aplicación. Por lo tanto, se han desarrollado viales de doble cámara para facilitar el almacenamiento y la mezcla de estos dos componentes de la preparación medicamentosa. Este nuevo tipo de sistema de envase primario permite una segura, fácil y rápida preparación y administración de medicamentos. El mayor problema durante el desarrollo de viales de doble cámara, es la elección de los materiales del envase con los que está en contacto la preparación medicamentosa y la evaluación del impacto de estos materiales sobre la calidad de la preparación que alberga, tanto inicialmente como durante su vida útil estimada. Así, Solomun y colaboradores (Solomun *et al.*, 2008) establecieron el valor de pH como la medida más representativa para valorar y evaluar la influencia del material de acondicionamiento sobre el producto que contiene, por ello fue el parámetro que usaron en un estudio realizado para mostrar la influencia de los distintos materiales del envase sobre las preparaciones medicamentosas. El tipo de envase en el que se realizaron los ensayos, constaba del frasco de vidrio de doble cámara con dos tipos de cierres de goma y tapón de plástico. El polvo liofilizado en la cámara baja se separa del diluyente, situado en la cámara alta por el cierre de goma intermedia. La cámara alta está cerrada por otro cierre de goma y la tapa de plástico en la parte superior tal y como se muestra en la Figura nº95.

Figura nº95: Sistema envase-cierre. A: vial de doble cámara; B: cierre intermedio; C: cierre superior; D: tapa de plástico.



Se realizaron diferentes análisis físicos, químicos y microbiológicos a fin de estimar la influencia del tipo de vidrio, formulación del caucho y el sistema de envase-cierre como un todo (integridad del envase) sobre la calidad del producto. Como el tapón de plástico de polipropileno no está en contacto directo con la preparación medicamentosa no se consideró como un factor crítico a valorar.

Para realizar el estudio se empleó como principio activo succinato sódico de metilprednisolona liofilizada y agua para inyección con alcohol bencílico 0,9% como solución diluyente (Diluent-Test Solution=TS). Se emplea el alcohol bencílico, en la solución para reconstitución, por su actividad conservante, ya que la solución reconstituida debe mantener sus propiedades al menos durante 48h, que es el tiempo durante el que se debe usar la preparación. Respecto al envase, los viales de doble cámara están fabricados con vidrio borosilicatado de tipo I. A fin de evaluar la influencia de los viales en el cambio de pH de la solución, se emplearon frascos de vidrio fabricados por el procedimiento de moldeo (Saint Gobain) y vidrio tubular (Schoott). Se coloca la TS (5 ml) en la cámara inferior de los viales ensayados y se conservaron a diferentes temperaturas/RH durante 5 días. Los cierres de goma se consideraron la parte más crítica en términos de compatibilidad, puesto que el diluyente está en contacto permanente con los dos cierres de goma del vial. Los experimentos se realizaron usando 6 formulaciones diferentes de caucho (compuestos de cloro y bromobutilo): compuestos de bromobutilo de amplia aplicación tipo I (F1), compuestos de bromobutilo de amplia aplicación tipo II (F2), compuestos de bromobutilo de amplia aplicación tipo III (F3), compuesto de clorobutilo estándar (F4), compuesto de bromobutilo de baja humedad (F5) y compuesto de bromobutilo pobre en extraíbles (F6). Se realizan dos tipos de ensayo, en el primero los cierres de goma se sumergen en 50ml de TS y se almacenan a 40°C durante 4 semanas, realizándose los ensayos del alcohol bencílico y medidas de pH a unos intervalos de tiempo predeterminados. En el segundo ensayo los cierres de goma se sumergen en TS, se pone en autoclave a 121°C durante 30 min y se almacenan a 25°C/60%RH durante 2 semanas. El ensayo del alcohol bencílico y las medidas de pH se realizan inicialmente y transcurridas dos semanas.

Respecto a la integridad del envase, el control microbiológico es importante en el sentido de mantener la esterilidad del producto durante su vida útil. Las pruebas de integridad se realizaron en dos etapas; (I) de conformidad con la monografía USP “Envase del producto estéril: evaluación de integridad” y (II) “Prueba de eficacia”, utilizando el mismo sistema de envase. La monografía de la USP se refiere a la aplicación de pruebas físicas y microbiológicas para valorar la integridad del cierre del envase durante la fase de desarrollo. Se prueba la integridad inicial y después de la conservación a distintas temperaturas. Las pruebas físicas se realizaron mediante el método y las condiciones de ensayo descritas en la norma ISO 8871-5 anexo D en combinación con ASTM F2338-05. Desde el punto de vista microbiológico, sólo la parte superior del vial es considerada crítica en términos de potencial contaminación. La prueba se realizó de conformidad con la monografía de la USP 28 NF23: esterilidad. La prueba de eficacia fue realizada de conformidad con los requisitos GMP para producción estéril.

Uno de los requisitos más importantes para los productos farmacéuticos es mantener todos los parámetros definidos durante su vida útil. Por lo tanto, se han llevado a cabo pruebas de estabilidad de conformidad con las orientaciones ICH. También se llevaron a cabo ensayos de estabilidad del producto después de la reconstitución. Durante el estudio de estabilidad, los frascos fueron mantenidos en posición horizontal para conseguir el máximo contacto de la preparación

medicamentosa con los cierres de goma y asegurar la compatibilidad, así como, en posición vertical. Algunos de los parámetros ensayados podrían verse influenciados directamente por el sistema de cierre del envase. Se midió el pH de la preparación reconstituida inmediatamente después de la reconstitución. También se realizó la prueba de pérdida por desecación, de conformidad con pH Eur 2.2.32.

La compatibilidad durante el uso también fue considerado un factor crítico, ya que el cierre elastómero intermedio está en contacto con el producto reconstituido durante el período de 48 horas. A fin de establecer los requisitos de calidad, se tuvieron en cuenta los lixiviables potenciales, basándose en el estudio de extracción para la formulación de caucho seleccionado, realizada por el fabricante de los cierres de elastómeros. La compatibilidad durante el uso se evaluó en el transcurso del estudio de estabilidad utilizando el sistema de envase-cierre definido como una solución óptima en términos de características químicas y físicas, así como la funcionalidad requerida. Las pruebas de estabilidad y compatibilidad del producto se realizan de acuerdo con las orientaciones de la ICH mediante el examen de los parámetros de calidad del preparado medicamentoso susceptible de cambiar al final de la vida propuesta (es decir, en 48 h tras la reconstitución).

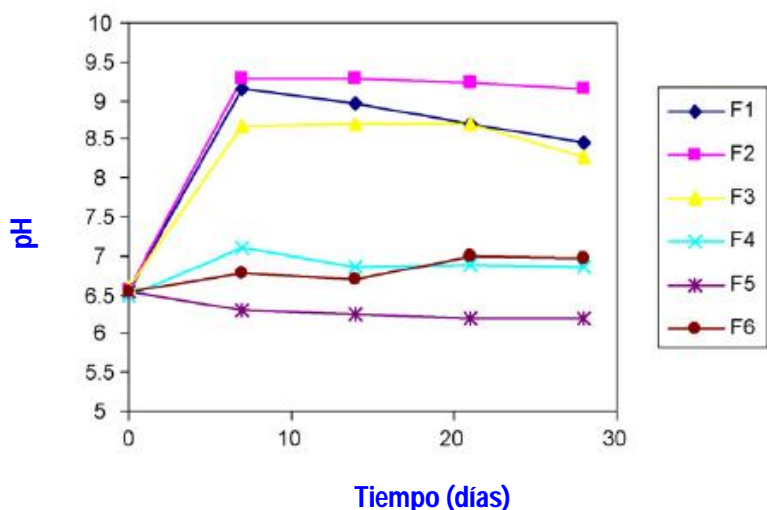
La influencia del tipo de viales de vidrio empleados, en términos de cambio de pH de las TS después de 5 días se muestra en la Tabla nº84. Los resultados obtenidos indican que no hay cambios en el valor del pH de las TS. Sin embargo, el vidrio tubular fue elegido para la nueva evaluación del sistema de cierre del envase debido a su mejor rendimiento durante el proceso de liofilización en que el espesor del fondo del vial es un parámetro importante.

Tabla nº84: Valores de pH de la solución diluyente (TS) en dos tipos de viales de vidrio, bajo distintas condiciones de conservación

Condiciones de almacenamiento	Vidrio tubular	Vidrio moldeado
40°C/75%RH	6,50	6,36
30°C/65%RH	6,54	6,08
25°C/60%RH	6,40	6,07

Después de la inmersión de los diferentes cierres de caucho en los TS (ensayo I), se obtienen los resultados (ensayo de pH y bencil alcohol) presentados en la Figura nº96.

Figura n°96: Cambios de pH con los diferentes tipos de caucho estudiados



F1: compuestos de bromobutilo de amplia aplicación tipo I, F2: compuestos de bromobutilo de amplia aplicación tipo II, F3: compuestos de bromobutilo de amplia aplicación tipo III, F4: compuesto de clorobutilo estándar, F5: compuesto de bromobutilo de baja humedad, F6: compuesto de bromobutilo pobre en extraíbles.

Es obvio que el aumento en el valor del pH es más significativo cuando se utiliza la formulación F2 (de 6,5 a 9,14), aunque se observó una disminución del pH con la formulación F5. También se observó que los experimentos con formulaciones F4 y F6 no dieron lugar a cambios significativos del valor del pH.

Además, el ensayo del alcohol bencílico de la TS con los diferentes cierres de goma se presenta en la Tabla n°85.

Tabla n°85: Ensayo de alcohol bencílico (% del valor declarado) en TS después de 4 semanas de conservación.

Tipo de elastómero	Tiempo inicial	7 días	14 días	21 días	28 días
F1	99,5	99,3	98,1	98,4	97,2
F2	99,7	100,7	101,2	99,5	100,2
F3	100,1	99,3	99,1	100,2	98,4
F4	99,9	100,2	98,3	99,4	98,4
F5	99,3	98,2	100,2	100,5	99,4
F6	99,5	100,2	98,3	100,1	98,6

No hay cambios estadísticamente significativos en el ensayo de alcohol bencílico durante la prueba, lo que significa que no hay ninguna influencia de la formulación de caucho sobre este parámetro. Sin embargo, no sólo deben tenerse en cuenta las características químicas cuando se trata de cierres de goma, también se

debe tener en cuenta su funcionalidad específica dentro del sistema de envasado de viales de doble cámara, la atención debe centrarse en las características físicas de los cierres de goma y las características del cierre intermedio para evitar la transición de humedad de la cámara alta en el compartimento inferior con el liofilizado durante el almacenamiento. Además, durante la aplicación de la preparación medicamentosa, el cierre intermedio debe moverse bajo presión en la cámara baja. Por lo tanto, F3 fue seleccionado para pruebas adicionales, debido a la mejor funcionalidad de cierres de esta formulación. El aumento del valor del pH fue compensado mediante la adición de un compuesto tampón en la solución de liofilización. La prueba II se realizó mediante la formulación de F3 y los resultados se resumen en la Tabla nº86 (cambio de pH del TS y ensayo de alcohol bencílico).

Tabla nº86: Resultados del test II

	Valor de pH de TS		Ensayo del bencil alcohol (% del valor declarado)	
	Inicial	14 días	Inicial	14 días
TS (blanco)	6,92	6,51	99,7	98,6
Cierres intermedios	7,11	6,96	99,5	100,4
Cierres superiores	7,31	7,22	99,0	99,8

No se observan cambios en el pH durante el acondicionamiento, ni la influencia de la posición de los frascos. Los valores de pérdida por desecación variaban entre viales dependiendo de la posición de vial en el túnel durante el proceso de liofilización.

Como conclusión se establece que el envase propuesto en este artículo permitía una administración más fácil, más rápida y más cómoda de la preparación medicamentosa. En el transcurso de este estudio, se confirmó que la selección de formulación de cierres de goma representa el principal problema en términos compatibilidad; los estudios de estabilidad confirmaron que el sistema de cierre del envase seleccionado, proporciona una compatibilidad y protección adecuada del producto que alberga en su interior (Solomun *et al.*, 2008)

Eseverri y colaboradores quisieron poner de manifiesto que la incidencia de alergia al látex varía en función de la población estudiada. Describieron su experiencia con un grupo de 282 niños que asistían al servicio de alergología por primera vez por diversas razones de supuesta etiología alérgica. El objetivo era determinar la incidencia de sensibilización al látex de acuerdo con la metodología de diagnóstico (prueba cutánea o por determinación de IgE específica (CAP)); de acuerdo al tipo de paciente (atópico o no atópico), la relación directa con el material de látex y el papel que puede jugar por una historia de intervención quirúrgica. Como resultado, 181 niños de los 282 que formaban parte del estudio, se consideraron atópicos, es decir 64,18%. Los resultados del estudio para evaluar la prevalencia de alergia al látex mostraban la presencia de anticuerpos específicos para látex en 9 niños. Esto muestra una incidencia general de 3,19% de la población pediátrica que fue objeto del estudio. No obstante si analizamos este porcentaje observamos que si el diagnóstico lo fundamentamos exclusivamente en los test cutáneos, tan sólo la cifraríamos en el

1,08%; si para establecer un diagnóstico utilizásemos exclusivamente la determinación de IgE específica (CAP) etiquetaríamos como alérgicos al 7,2% de los niños. Al analizar los diferentes factores de riesgo, la presencia de atopia era el más importante. De los nueve niños con sensibilidad al látex, 8 eran sensibles a otros alérgenos. Esto representa una incidencia de alergia al látex del 4,4% entre la población atópica, porcentaje que puede variar entre el 1,69% y el 9,5% dependiendo de la metodología utilizada. El ensayo de pinchazo de látex fue positivo en dos casos (2/185), ambos niños atópicos, que representa el 1,08%. Uno de ellos sufrió severa dermatitis atópica y fue polisensibilizado al polvo de ácaros, huevos y cereales; el segundo caso era una chica de 10 de años que sufrió urticaria/angioedema y sensibilización a pescados y frutas. Otro de los factores de riesgo de sensibilización al látex es una historia de intervenciones quirúrgicas, es un factor importante, porque 5 niños (todos ellos diagnosticados como sensibles al látex por medio de CAP) tuvieron una intervención quirúrgica anterior. Si analizamos el grupo de niños considerados como de alto riesgo, 10 niños padecen de mielomeningocele, dos fueron asintomáticos, dos mostraron síntomas clínicos después del contacto con globos y los otros seis experimentaron diversas incidencias intraoperatorias (el número de intervenciones fue entre 5 y 11). A nivel pediátrico la sensibilización al látex se ve influenciada por la vía de contacto, la duración y la exposición temprana al antígeno, que en el caso de los niños con mielomeningocele se asocia a la inmadurez del mecanismo defensivo de las mucosas; en este estudio se puso de manifiesto que la alergia al látex en un grupo de niños afectados de mielomeningocele era del 80%. La sensibilización al látex en los adultos es básicamente de carácter profesional. La prevalencia de alergia al látex difiere considerablemente de acuerdo con la metodología de diagnóstico. Las diferencias que observamos son comunes a los demás autores que han establecido su diagnóstico por prueba cutánea o por determinación de IgE específica. En todos los estudios una historia personal de atopia, intervención quirúrgica y un gran número de intervenciones a temprana edad se establecen como factores de riesgo. Diversas son las hipótesis que se barajan a la hora de explicar las discrepancias que ofrecen los test diagnósticos. Si bien no parecen existir diferencias en lo que respecta al contenido en amoníaco de los distintos lotes, si que parece que el hecho diferencial podría estar en el tipo de extracto sea este comercial o se trate de un extracto de látex natural. Podría ser consecuencia de la presencia de una profilina, por lo que una parte de la IgE no se descarta sea una antipofilina. La presencia de distintos epítopes daría lugar a que cada uno de ellos tuviese la capacidad de producir su propia IgE específica y sin embargo el RAST/CAP no fuese capaz de diferenciarlas, identificándolas en un todo. Parecen existir diferentes patrones de respuesta de IgE según los alérgenos distintos de látex y diferentes grupos de población. Los niños que padecen mielomeningocele no tienen el mismo comportamiento que las personas que son alérgicas a frutas, y esto hace necesario identificar el antígeno específico responsable en cada grupo de individuos. En adultos con síntomas cutáneos, ha sido identificado como responsable de la sensibilización, el antígeno correspondiente a la banda de proteínas de 20 kDa (77% de los sueros estudiados). Un antígeno cuyo peso molecular se encuentra en la banda de 14 kDa se encuentra en los niños con espina bífida, que sugiere la hipótesis de que el antígeno identificado de 27 kDa podría corresponder al dímero de 14 kDa. Esta hipótesis aún no ha sido demostrada. Por las razones mencionadas podría explicarse la existencia de reactividad diferente de acuerdo con el grupo estudiado.

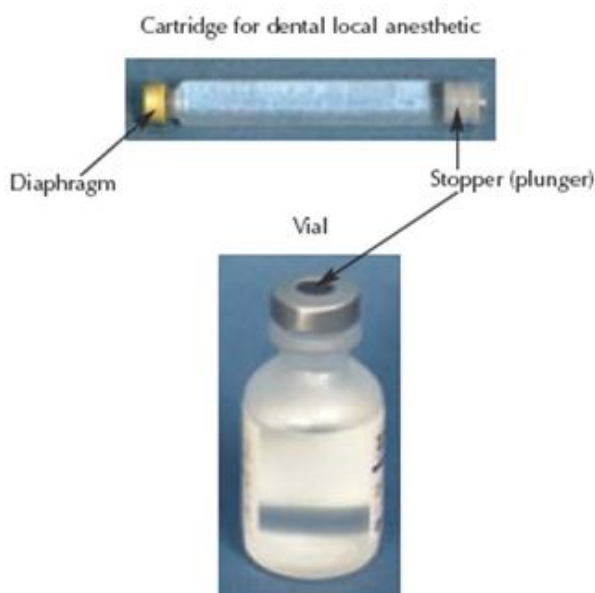
Este comportamiento se asume que es la consecuencia de la convergencia de diversos factores como la predisposición genética, el comportamiento diferente de la respuesta inmune y las distintas variables de presentación del antígeno (Eseverri *et al.*, 1999).

Hebl y colaboradores (Hebl *et al.*, 2004), mostraron el caso de un paciente atópico que mostró anafilaxia intraoperatoria tras la administración de cefazolina. Sin embargo, al realizarle posteriores pruebas alérgicas, sólo dieron positivas al látex. La frecuencia cardíaca del paciente antes de la inducción de la anestesia fue 114 pulsaciones por minuto, que inicialmente se atribuyó a la ansiedad y el nerviosismo por la operación. En retrospectiva, esta taquicardia puede haber sido una señal preliminar de la liberación de histamina en un paciente que fue tratado en un entorno de látex. La tríada clásica de colapso cardiovascular, sibilancias y erupción cutánea permitió un diagnóstico inmediato de anafilaxis. Sin embargo, el alérgeno causante, se supuso erróneamente que era la cefazolina. La administración concurrente de cefazolina con la aparición de anafilaxis hizo parecer este antibiótico principal sospechoso en la causa de la inestabilidad hemodinámica. Curiosamente, esta suposición se hizo a pesar de que otros medicamentos también se habían administrado anteriormente, vecuronio, propofol y fentanilo. El caso ilustra claramente que atribuir la anafilaxis al medicamento administrado más recientemente puede ser incorrecto. A pesar de que, como ya hemos visto, existen varios factores de riesgo que incrementan la sensibilidad al látex, ocasionalmente reacciones anafilácticas severas durante la anestesia, debidas al látex, pueden ocurrir en pacientes sin factores de riesgo. Además, también puede suceder el caso contrario, por ejemplo McCormack y colaboradores (McCormack *et al.*, 1994) describieron el caso de un paciente con meningomielocelo, condición que incrementa el riesgo de anafilaxis por látex, que experimentó un colapso hemodinámico intraoperatorio. Se asumió que el paciente presentaba anafilaxis al látex debida a su enfermedad. Sin embargo, pruebas posteriores demostraron que la causa de anafilaxis fue el vecuronio utilizado durante la inducción anestésica. Por último, pueden encontrarse raramente anafilaxis simultáneas a varios alérgenos. Goeters y colaboradores (Goeters *et al.*, 1993) describieron una reacción anafiláctica en un niño después de inducción anestésica causada por los alérgenos combinados de látex y óxido de etileno. Todos estos informes ilustran la necesidad de considerar numerosos antígenos cuando se evalúe la etiología de la anafilaxis intraoperatoria. Rara vez, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a más de una sustancia. Lamentablemente, el alérgeno principal puede ser difícil de identificar. En este estudio de Hebl y colaboradores no se sospechó la anafilaxis por látex puesto que el paciente había estado expuesto al látex anteriormente sin problemas y la anafilaxis ocurrió tras la administración de antibióticos. Como resultado, el paciente fue accidentalmente expuesto al alérgeno causante durante un período prolongado de tiempo, causando una prolongada inestabilidad hemodinámica. En otro caso similar, se describió una reanimación prolongada intraoperatoria de una niña de 8 años con alergia al látex insospechada. Este paciente, también fue expuesto continuamente al alérgeno del látex durante la reanimación, que probablemente contribuyó a su inestabilidad hemodinámica extendida. Estos casos ilustran la importancia de usar un entorno libre de látex durante la reanimación de pacientes con colapso cardiovascular intraoperatorio de etiología desconocida. El látex se debe considerar siempre como

responsable potencial de colapso cardiovascular perioperatorio, incluso en pacientes sin factores de riesgo evidentes o cuando se administran otros medicamentos en el momento que aparece el evento.

En odontología, el potencial de alergia al látex es una creciente preocupación clínica. Numerosos elementos utilizados en la práctica dental, contienen caucho natural (látex) y por lo tanto son posiblemente alergénicos. Un elemento que puede contener una pequeña cantidad de látex es el cartucho del anestésico local. En un extremo del cartucho anestésico está el tapón, también llamado émbolo, donde penetra el arpón o final plano del pistón de la jeringa (Figura nº97). En el otro extremo del cartucho está el diafragma, parte por donde penetra la aguja. Cualquiera de estos componentes puede contener látex. Se desconoce si el látex presente en estos cartuchos puede inducir una reacción alérgica.

Figura nº97: Fotografía de cartuchos dentales conteniendo anestésico locales



En una clínica dental, se presentaron reacciones de hipersensibilidad inmediata por la exposición a guantes de caucho, separadores de goma, etc. Las reacciones de tipo IV implican hipersensibilidad tardía y pueden localizarse en la zona de contacto. Esta dermatitis de contacto es la expresión más común de la alergia al látex.

Algunas referencias expresan la posibilidad de que ese látex pueda migrar desde los tapones de caucho natural de los viales a las preparaciones medicamentosas que contiene con la consiguiente posibilidad de causar una reacción alérgica en una persona con alergia al látex. De hecho, se recomienda que cuando existe alergia a látex, debe evitarse el uso de cartuchos de anestésico local. El delgado diafragma a través del cual la aguja entra en el cartucho se compone de látex. Aunque improbable, es potencialmente posible para este látex al ser inyectado en el paciente sensible, inducir una reacción alérgica grave (Malamed, 2000; Roy, 1997; Epstein *et al.*, 1997)

Ante esta preocupación, Shojaei y colaboradores realizaron un trabajo cuyo propósito era recopilar informes publicados de alergia al látex debida a cartuchos de anestesia local dental, y a los viales. Para ello se realizó una búsqueda en MEDLINE para el período 1966-2001 con los siguientes términos claves y sus combinaciones: "reacción alérgica," "alergia al látex", "anestésicos locales", "tapón de caucho", "frascos de medicamentos" y "contaminación de fármacos". La búsqueda se limitó a publicaciones en lengua inglesa. Se revisaron todas las publicaciones que cumplen estos criterios. En la revisión bibliográfica se encontraron 12 publicaciones al respecto: 4 informes de casos, 5 estudios experimentales, 1 actualización clínica y 2 cartas al editor. Las conclusiones de los informes de casos y estudios se resumen en la Tabla nº87.

Tabla nº87: Resumen de los informes sobre alergia al látex ocasionada por medicamentos

Autores	Tipo de estudio	Fuente de alérgeno
Towse y colaboradores	Informe de casos	Vial de insulina
Hoffman	Informe de casos	Vial de insulina
Vasallo y colaboradores	Informe de casos	Vial de metilprednisolona
Schwartz y Zurowski	Informe de casos	Tubo intravenoso
Terrados y otros	Sin control clínico	Viales de penicilina
Jones y otros	Sin control clínico	Jeringas con tapón de goma
Primeau y otros	In vitro y clínico	Vial
Thomsen y Burke	In vitro	Vial

No se encontraron informes de casos ni estudios controlados que demostraran que el látex presente en el tapón (émbolo) o diafragma de un cartucho de anestésico local pudiera inducir una reacción alérgica. Hubo 4 informes de casos describiendo reacciones alérgicas por trazas de látex de tapones de viales que contenían preparaciones medicamentosas, tubos para administración intravenosa o tapones de envases de disoluciones.

En el primer caso clínico se describía el caso de un trabajador de laboratorio de 24 años de edad con un historial de diabetes de tipo 1 (insulino-dependiente) que experimentó eritema local y prurito en el sitio de la inyección de insulina en 1 minuto tras la aplicación; después de realizar una prueba intradérmica de inyección, se confirmó la hipersensibilidad al látex. Se realizó un estudio para evaluar la posibilidad de que los antígenos del látex procedente del cierre de caucho natural de las jeringas de insulina, pudieran contribuir o causar sensibilidad local en el sitio de la inyección. Para ello se aplicaron al paciente, inyecciones intradérmicas de insulina de dos tipos de jeringas, con y sin tapón de caucho, apareciendo reacción local cuando se empleaban las jeringas cuyo tapón era de caucho, incluso cuando se quitó el tapón del frasco para extraer la medicación, se produjo una reacción local y no se produjo la reacción al usar los que no eran de látex natural. Tras los resultados obtenidos, concluyeron que pequeñas cantidades de antígenos del látex en material de inyección de insulina pueden ser suficientes para producir reacciones cutáneas locales en el sitio de la inyección de insulina en individuos altamente alérgicos al látex natural (Towse *et al.*, 1995).

El segundo caso fue muy similar al primero, se trataba de una niña de 6 años con diabetes tipo 1 que experimentó eritema local y prurito en el sitio de la inyección de insulina. Se le realizan pruebas intradérmicas que confirmaron su hipersensibilidad al látex. Sin embargo, si se eliminaba el caucho natural de los viales de insulina antes de la inyección, el paciente no presentaba reacción a la inyección. Estos dos casos han sugerido que el contacto directo de una preparación medicamentosa con el tapón de caucho del vial o punción a través del cierre, puede liberar cantidad suficiente de látex para provocar reacciones cutáneas locales en personas con alergia al látex (Hoffman, 2000).

Un tercer caso describía una chica de 16 años, que sufrió broncoespasmo e hipotensión mientras se sometía a una cirugía, supuestamente, debido a una reacción alérgica a los guantes de látex del cirujano. Sin embargo, para investigar la posibilidad de alergia debida al látex de un vial de metilprednisolona; se quitó el tapón y se puso la preparación medicamentosa en una jeringa de vidrio sin necesidad de que la aguja atravesase el tapón. Varios minutos después de que la preparación medicamentosa se inyectara vía intravenosa, el paciente desarrolló eritema; en este caso, se sospecha de la sensibilidad a las partículas de látex del vial, cedidas a la solución de metilprednisolona. Un mes más tarde, el paciente sufrió otro procedimiento en el que se utilizaron equipos y suministros exentos de látex sin aparecer incidencias (Vassallo *et al.*, 1995).

El cuarto informe describe a una enfermera de quirófano de 32 años, con antecedentes de reacción sistémica, a la que se le practicó una cirugía. Antes del procedimiento quirúrgico se le aplicó una infusión intravenosa de solución de Ringer lactato con lidocaína para producir anestesia local. Pocos segundos después del comienzo de la infusión, el paciente experimentó emesis, enrojecimiento facial, hipotensión, presión en el pecho, sibilancia y síncope. Las pruebas cutáneas no mostraban reacción a la lidocaína al 1% o a la solución de Ringer lactato. Posteriormente se aplicó por vía intravenosa una solución salina normal, sin anestésico local y se produjo una reacción sistémica similar. Los autores creen que los responsables de las reacciones alérgicas son las pequeñas cantidades de látex contenidas en los tubos para administración intravenosa; para confirmar esta hipótesis, administraron una solución salina en un envase de vidrio con cierre sintético, en este caso no se produjeron reacciones adversas (Schwartz y Zurowski, 1993).

Además de los informes de los 4 casos descritos anteriormente, se encontraron cinco estudios experimentales. En el primero de estos estudios se evaluaron 20 sujetos que tenían buena tolerancia a la penicilina, pero que también tenía un historial de resultados positivos en pruebas cutáneas de esta sustancia y una historial de alergia al látex. Dieciséis de los sujetos estudiados dieron positivo al menos a uno de los determinantes antigénicos a penicilinas, pero cuando se repitieron las pruebas cutáneas utilizando envases sin tapones de látex, los resultados fueron negativos en la mayoría de los casos. Estudios de inhibición del RAST, que son las mediciones inmunoquímicas más exitosas frente a los antígenos de látex, mostraron que todos los determinantes antigénicos a penicilina contenían trazas de alérgenos de látex. Estos resultados sugieren que las proteínas alérgicas cedidas desde los tapones de

caucho de los viales, a las soluciones medicamentosas acuosas que contienen, pueden provocar reacciones alérgicas en personas con alergia conocida al látex que reciben medicamentos acondicionados en esos frascos (Terrados *et al.*, 1997).

Otro estudio evaluaba el contenido de alérgeno del látex de un inyectable de colágeno bovino reticulado con glutaraldehído almacenado en jeringas con elementos de goma obteniendo resultados contradictorios. Se ensayaron los alérgenos del látex en extractos de los elementos de la jeringa y las soluciones de colágeno antes y después de su almacenamiento en jeringas con elementos de caucho natural. No se detectaron proteínas de látex usando técnicas inmunoquímicas *in vitro*, y sólo 1 de los 39 pacientes alérgicos al látex reaccionaron ante el ensayo “*in vivo*” con extracto de jeringa y el colágeno que había sido almacenado en la jeringa. No hubo ninguna reacción cutánea al colágeno que no había tenido contacto con látex. Los autores concluyeron que el nivel de los antígenos de látex en el inyectable de colágeno es muy bajo. Además concluyeron que la baja prevalencia de reactividad de la prueba cutánea en estos individuos alérgicos indica que las reacciones de hipersensibilidad tipo I resultante de la contaminación por látex son poco frecuentes (Jones *et al.*, 1996).

Primeau y colaboradores llevaron a cabo otro estudio para determinar si las soluciones almacenadas en frascos que contenían tapones de caucho natural, liberaban proteínas alergénicas, detectables por las pruebas cutáneas, en sujetos con alergia al látex. Los sujetos se dividieron en dos grupos, los que tenían alergia al látex y los que no la tenían. A todos los sujetos se les hizo la prueba cutánea de soluciones salinas que provenían de 5 viales, 2 cerrados con caucho natural y 3 con cierres sintéticos (bromobutilo, isopreno y goma/isopreno) tal y como se indica en la Tabla nº 88. Estas soluciones se dividieron además en aquellas que provenían de viales en los que el cierre había sido perforado 40 veces con una aguja calibrada 1 día antes del ensayo y las que provenían de viales cuyo cierre no había sido perforado previamente. En el grupo sin alergia al látex, todas las pruebas intradérmicas dieron resultados negativos. Del grupo de sujetos con alergia al látex 2 de los 12 dieron reacción intradérmica positiva a las soluciones de los viales con cierre no perforado, mientras que 5 sujetos dieron reacciones positivas a las soluciones de los viales con cierre perforado. Los análisis *in vitro* detectaron cantidades traza de alérgenos del látex en los extractos de los cierres de caucho natural, pero no en los extractos de los cierres sintéticos. Siete de los doce individuos con alergia al látex no desarrollaron reacciones cutáneas positivas a las soluciones de los viales con cierre de caucho natural. Los autores concluyeron que los cierres de caucho natural liberaban (a través del contacto directo) proteínas alergénicas del látex a la solución en cantidades suficientes para provocar reacciones intradérmicas en algunos individuos con alergia al látex. El número tan elevado de respuestas positivas se debe a que, a diferencia de otros test, la técnica intradérmica es 1000 veces más sensible que la de raspado cutáneo.

Tabla nº88: Propiedades de los 5 cierres de viales estudiados

Parámetro*	Cierre A	Cierre B	Cierre C	Cierre D	Cierre E
Formulación del cierre (caucho natural o sintético)†	Sintético (bromobutilo) (gris)	Caucho natural (goma/crepe) (marrón)	Caucho natural (crepe) (gris)	Sintético (isopreno) (gris)	Sintético (goma/isopreno) (color canela)
Número de lote y color del cierre	G802/1433	PD8301-002	390-98	393-98	PD8301-001
Porcentaje de peso de caucho natural declarado en la formulación ‡	0	95,3	66	0	0
Contenido de alérgenos del látex en soluciones OP y 40P (AU/ml)	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5
Contenido en alérgenos del látex de los cierres cortados (AU/g)	<0,5	7,4	6,7	<0,5	<0,5

AU: Unidades de alérgeno asignados por RAST análisis de inhibición con látex de caucho natural (E8-FDA) como standard, con 100.000 AU/ml sin diluir. * Código de cierre (A-E) asignados arbitrariamente por la Asociación de Medicamentos Parenterales. † Definido por el fabricante

Después de la codificación propuesta por la Asociación de Medicamentos Parenterales, se identificaron 3 cierres de viales como 100% sintéticos (A, D y E), y 2 contenían 95,3% (B) y 66% (C) de caucho. El análisis de inhibición RAST detecta alérgeno de látex en concentraciones de 6 y 7 AU/g en los extractos de los cierres B y C, confirmando que contenían caucho natural. En los extractos de cierres sintéticos A, D y E o cualquiera de las soluciones que se almacenan en los viales con cierre sin perforar o con cierres perforados 40 veces A, E se detectan alérgenos (< 0,5 AU/ml).

Para comprobar si el hecho de perforar el tapón incidía en la presencia de alérgenos, se pincharon los tapones de látex de 20 viales con una aguja de calibre 18, y se compararon las muestras con otras obtenidas de los viales en los que se había quitado el tapón. No había diferencias en la concentración de alérgenos de látex en los 2 conjuntos de muestras. Los autores concluyeron que el contenido de látex alérgeno de soluciones no se redujo por quitar los tapones de caucho seco de los viales (en lugar de pincharlo) (Thomsen y Burke *et al.*, 2000).

En el único estudio encontrado sobre preparados dentales se comparaban 21 sujetos con antecedentes de una reacción alérgica inmediata en el entorno dental con un grupo de control de 24 individuos sanos. Se evaluaron todos los sujetos. Se sometieron a todos los sujetos a varias pruebas. Los 21 pacientes en el grupo de

prueba y ninguno del grupo control aparecieron como alérgicos al látex. Siete de los 21 sujetos con reacciones adversas habían tenido síntomas después de la administración de anestesia local. Para eliminar la posibilidad de una alergia a la anestesia local, se realizó un ensayo con mepivacaína sin epinefrina. Los resultados fueron negativos en todos los casos, demostrando la falta de alergenidad de la anestesia local y su cartucho (Nettis *et al.*, 2002).

La revisión bibliográfica llevada a cabo por Shojaei y colaboradores no encontró ningún artículo que documentara una reacción alérgica al látex debido a los cartuchos de anestésico local. Los 4 informes de casos encontrados en la revisión sugieren que los pacientes podrían tener una reacción alérgica al látex en frascos de preparaciones medicamentosas con tapones de caucho o tubos intravenosos. Los cinco estudios sugirieron que los alérgenos del látex podrían cederse desde los tapones de caucho a las preparaciones medicamentosas que contiene el envase. Con los resultados obtenidos nos hace pensar en dos alternativas: el que no se encuentren informes de reacciones alérgicas al látex en el cartucho de anestésico local sugiere que podría ser aceptable para usar esos cartuchos en pacientes con una historia de alergia al látex y por otra parte, la falta de informes hasta la fecha en que se realizó la revisión no descarta la posibilidad de una reacción alérgica en el futuro, especialmente teniendo en cuenta las reacciones alérgicas descritas ante el uso de medicamentos acondicionados en envases que contienen látex, como viales y tubos intravenosos.

Con el fin de disminuir este tipo de reacciones alérgicas, ya en el año 1993 la Academia Americana de Alergia e Inmunología propone un protocolo para todos los pacientes en quienes se prevé exposición al látex. El protocolo incluye la siguiente declaración: "No deben utilizarse medicamentos acondicionados en envases con cierres de látex si está disponible una alternativa en un envase que tenga un cierre que no sea de látex" (Task Force on Allergic Reactions to Latex, 1993). Esta opción es coherente con la recomendación de utilizar anestésicos locales envasados en ampolla de vidrio para pacientes con alergia al látex, sin embargo, incluso si se toman esas medidas, no puede garantizarse que los alérgenos de látex están presentes dentro de la solución anestésica (Epstein *et al.*, 1997).

Hay una tendencia a reducir el uso del látex en productos sanitarios, incluyendo cartuchos de anestesia local dental. Hoy en día, la mayoría de los tapones están hechos de materiales distintos de látex, pero la principal preocupación es con el diafragma, que es atravesado por la aguja. El diafragma tiene a menudo un recubrimiento que no es de látex, incluso si su centro es látex duro. Los dentistas deben seguir protocolos estándar para los pacientes alérgicos al látex, como se describe en ciertas fuentes (Malamed, 2000; Roy *et al.*, 1997; Primeau *et al.*, 2001) para reducir la probabilidad de exposición de látex.

Para obtener información sobre la contribución potencial del tratamiento con insulina, en el desarrollo de alergia al látex, en un estudio llevado a cabo por Danne y colaboradores (Danne *et al.*, 1997) se investigó la prevalencia de sensibilización y alergia al látex en niños con diabetes de tipo I. En el estudio se evaluaron muestras de suero de niños diabéticos y atópicos, niños diabéticos no atópicos y niños no diabéticos

atópicos. En todos los casos se determinaron las concentraciones de IgE totales, en los que se incluían las IgE nutricionales, los provenientes de alergia por inhalación y los correspondientes a sensibilización al látex. En la Tabla nº89 se recogen los datos de los niños evaluados y la sensibilización al látex que presentaban.

Tabla nº89: Prevalencia de sensibilización y alergia al látex en niños atópicos y no atópicos (con IgE específica a alérgenos nutricionales o inhalación) con diabetes, en comparación con sujetos atópicos sin diabetes.

	Niños no atópicos con diabetes	Niños atópicos con diabetes	Niños atópicos sin diabetes
n	70	42	306
Edad (años)	14(6-18)	15 (5-18)	6 (1-18)
Duración de la diabetes (años)	6 (1-14)	7 (1-14)	-
Sensibilización al látex	0% (0/70)	17% (7/42)	21%(60/306)
Pacientes sensibilizados con anamnesis de alergia al látex	0% (0/0)	0% (0/7)	17% (9/53)

La sensibilización al látex no ha mostrado ninguna relación con la edad del paciente ni con la duración de la enfermedad. La sensibilización al látex en niños con diabetes parece ser secundario a enfermedad atópica.

Se ha estudiado el efecto del material de acondicionamiento en la estabilidad del **interferón alfa-2b (rhIFN-a2b)**, citoquina con un amplio uso en enfermedades virales, neoplásicas e inmunológicas. Hay muchos factores que pueden afectar su estabilidad en solución, uno de esos factores es el material del envase. Ruíz y colaboradores evalúan el efecto de las ampollas de vidrio en la estabilidad de la solución de rhIFN-a2b con diferentes concentraciones; en este estudio se encontró que rhIFN-a2b se adsorbe sólo cuando está a bajas concentraciones (1,5 mUI/ml). Sin embargo, en concentraciones más altas, las diferencias entre los resultados a tiempo inicial y después de 24 horas de almacenamiento no se modifican de forma significativa (Tabla nº90). El uso de ELISA para evaluar la absorción del principio activo mejora la fiabilidad de estos resultados debido a la capacidad de esta técnica para cuantificar el interferón correctamente plegado y reconocer cuando las especies degradadas coexisten en la solución de proteína que se ha analizado.

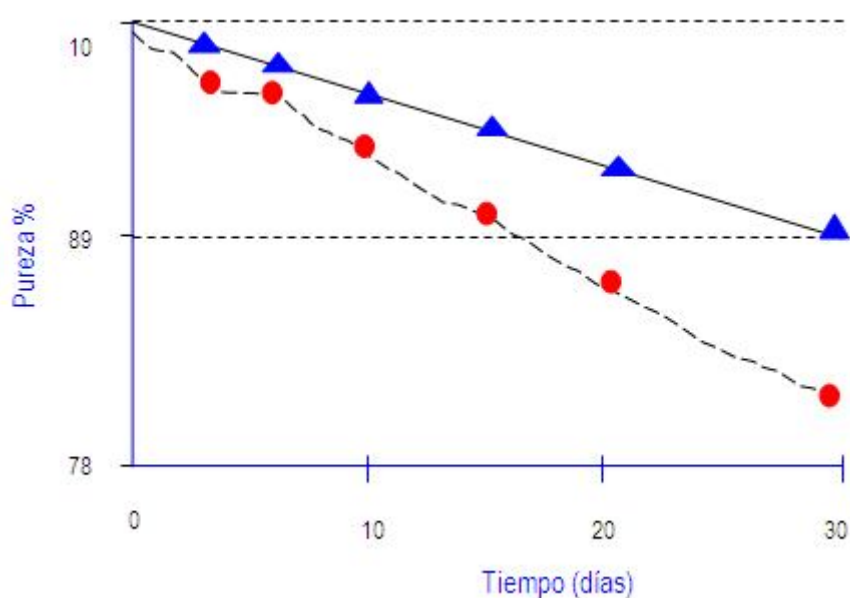
Tabla nº90: Compatibilidad de ampollas de vidrio de borosilicato con rhIFN-a2b diluido en tampón fosfato de sodio.

Concentraciones (X106 IU/ml)	Tiempo (h)	ELISA concentración (µg/ml)	Recuperación	α (0,05)
1,5	0	7,61± 0,22	-	
	24	7,13± 0,16	93,69	0,01
3	0	21,62±2,23	-	
	24	20,71±2,57	95,79	0,07
5	0	30,92±1,37	-	
	24	29,58±0,73	95,67	0,07
10	0	62,71±4,42	-	
	24	60,33±2,98	96,21	0,14
20	0	115,38±2,12	-	
	24	114,91±2,76	99,59	0,55

Los resultados indican que la estabilidad de rhIFN-a2b a bajas concentraciones puede verse alterada debido a la influencia de las ampollas de vidrio borosilicato, sin embargo, el uso de un vehículo tensioactivo puede inhibir este proceso. Por otra parte, las ampollas de vidrio de borosilicato suelen sellarse por calor, y aunque éste es un proceso muy rápido, las sustancias medicamentosas deben ser muy estables para mantener la estabilidad de manera eficiente durante y después del calentamiento. En este caso, se evaluó el efecto del cierre de las ampollas por el calor y los resultados obtenidos por HPLC mostraron la aparición de tres productos de degradación. Estos productos de degradación se encuentran en mayor proporción en las muestras que están en contacto con tapones de goma. La concentración de proteínas, las soluciones tampón y los aditivos incorporados a la formulación afectan su intensidad. Este hecho muestra claramente el efecto nocivo de los tapones de goma en la estabilidad de rhIFN-a2b; para explicar esta influencia, se pueden considerar dos factores: la posible liberación de iones de metales pesados a las soluciones, y otras rutas de degradación inducida en la interfaz elastómero / líquido.

Las muestras con la mejor concentración del ingrediente activo (3 MUI/ml) que se almacenaron sin contacto con tapones redujeron la pérdida de la pureza en comparación con las muestras que se almacenaron en contacto con tapones de clorobutilo (Figura nº98; Tabla nº91). Del mismo modo, las muestras con cantidades de 10 mUI / ml rhIFN-a2b almacenadas sin contacto con tapones de goma disminuyen la pérdida de los mismos parámetros en comparación con las soluciones en contacto con este material de acondicionamiento (Tabla nº91).

Figura nº98: Efectos de los cierres de clorobutilo determinado por RP-HPLC, sobre la pureza del rhIFN α -2b. La citokina rhIFN α -2b se usó a una concentración de 3MIU/ml.



- ▲ 3MIU/ml de rhIFN α -2b almacenados sin contacto con tapones de goma.
● 3MIU/ml de rhIFN α -2b almacenados en contacto con tapones de goma.

Se ha sugerido que el aumento del efecto de los tapones de goma combinada con una alta concentración de proteína (0,02 mg/ml) junto con las altas temperaturas podrían favorecer la agregación de las proteínas o cualquier otro daño potencial debido a la degradación inducida por la adsorción y las rutas de degradación de estas macromoléculas.

Tabla nº91: Parámetros cinéticos de la influencia de los cierres de clorobutilo con la degradación térmica de rhIFN α -2b a dos concentraciones diferentes 3MIU/ml y 10 MIU/ml.

Concentraciones	En contacto con cierres de clorobutilo	
	Pureza ^a (k x 103 (día ⁻¹))	Área ^b (k x 103 (día ⁻¹))
3 MIU/ml	6,74±1,22	39,11±2,84
10 MIU/ml	9,92±0,96	46,34±3,11
	Sin contacto con cierres de clorobutilo	
	Pureza ^a (k x 103 (día ⁻¹))	Área ^b (k x 103 (día ⁻¹))
3 MIU/ml	3,71±0,62	30,47±3,61
10 MIU/ml	5,32±0,85	37,12±3,14

^a Determinación de la pureza de rhIFN- α 2b nativo determinado por RP-HPLC.

^b Determinación de la recuperación del área bajo el pico correspondiente al rhIFN- α 2b nativo determinado por RP-HPLC.

Las sustancias amortiguadoras de pH han afectado la calidad de la degradación de proteínas. Las soluciones de rhIFN- α 2b preparadas con citrato de sodio y citrato-fosfato de sodio almacenadas sin contacto con tapones de clorobutilo reducen la pérdida de la riqueza en 1,35 y 1,16 veces, respectivamente, en comparación con los preparados en tampón fosfato de sodio (Tabla n°92).

Tabla n°92: Parámetros cinéticos de la influencia de los cierres de clorobutilo en la degradación térmica de rhIFN α -2b en presencia de diferentes soluciones tampón.

Especies tampón	En contacto con cierres de clorobutilo	
	Pureza ^a (k x 103 (día ⁻¹))	Área ^b (k x 103 (día ⁻¹))
Citrato sódico	5,52±0,14	29,55±2,41
Citrato sódico-fosfato	6,15±0,31	32,51±3,62
Fosfato sódico	6,74±0,38	39,13±2,95
	Sin contacto con cierres de clorobutilo	
	Pureza ^a (k x 103 (día ⁻¹))	Área ^b (k x 103 (día ⁻¹))
Citrato sódico	2,75±0,23	20,21±2,13
Citrato sódico-fosfato	3,21±0,14	23,15±2,46
Fosfato sódico	3,72±0,29	33,45±2,62

a Determinación de la pureza de rhIFN- α 2b nativo determinado por RP-HPLC.

b Determinación de la recuperación del área bajo el pico correspondiente al rhIFN- α 2b nativo determinado por RP-HPLC.

Con el fin de dilucidar el mecanismo principal que explica el efecto de los tapones de goma en la estabilidad de rhIFN- α 2b, se evaluó la influencia de dos aditivos, uno de esos aditivos, el etilen diamino tetracetato sódico (EDTA Na), es un agente quelante que ha sido frecuentemente utilizado para estabilizar proteínas, debido a su capacidad de unión a iones metálicos. La segunda, el polisorbato 80, es un tensioactivo no iónico que disminuye la tensión superficial de soluciones de proteínas y disminuye las fuerzas de agregación de las proteínas por interacciones hidrofóbicas. En este experimento la presencia de EDTA aumentó la riqueza remanente de rhIFN- α 2b en muestras que se almacenaron sin estar en contacto con el elastómero respecto a las almacenadas en contacto con este material de envasado. (Tabla n°93). Esta pérdida indica que un posible mecanismo de degradación sería la liberación de iones metálicos desde los elastómeros a la solución, sin embargo, se descartó esta posibilidad dada la ineficacia del EDTA Na para eliminar completamente la degradación del rhIFN- α 2b inducida por el elastómero. Sin embargo si se ha comprobado que el EDTA Na es capaz de complejar los iones metálicos que contaminan las soluciones, que se utilizan para tamponar la solución de proteína y aumenta de este modo la estabilidad del rhIFN- α 2b. Por otro lado, los resultados de los experimentos con polisorbato 80 indican que este tensioactivo aumentó la riqueza de la citoquina en muestras almacenadas sin estar en contacto con tapones de

clorobutilo en comparación con los almacenados en contacto con este material de acondicionamiento.

Tabla nº93: Parámetros cinéticos de la influencia de los cierres de clorobutilo en la degradación térmica de rhIFN α -2b en presencia de EDTA Na₂ x 2H₂O y polisorbato 80.

Aditivos	En contacto con cierres de clorobutilo	
	Pureza ^a (k x 103 (día ⁻¹))	Área ^b (k x 103 (día ⁻¹))
EDTA Na ₂ x 2H ₂ O	5,01±0,33	25,51±3,57
Polisorbato 80	4,24±0,24	13,37±2,82
	Sin contacto con cierres de clorobutilo	
	Pureza ^a (k x 103 (día ⁻¹))	Área ^b (k x 103 (día ⁻¹))
EDTA Na ₂ x 2H ₂ O	2,39±0,22	18,72±2,71
Polisorbato 80	2,01±0,14	8,21±3,25

a Determinación de la pureza de rhIFN- α 2b nativo determinado por RP-HPLC.

b Determinación de la recuperación del área bajo el pico correspondiente al rhIFN- α 2b nativo determinado por RP-HPLC.

A partir de estos datos, es evidente que el tensioactivo no iónico no era del todo eficaz dado que la probable presencia de iones metálicos en las sales tampón podrían haber acelerado la degradación térmica del rhIFN- α 2b. En cualquier caso, el polisorbato 80 fue más efectivo que el EDTA (Ruiz *et al.*, 2005)

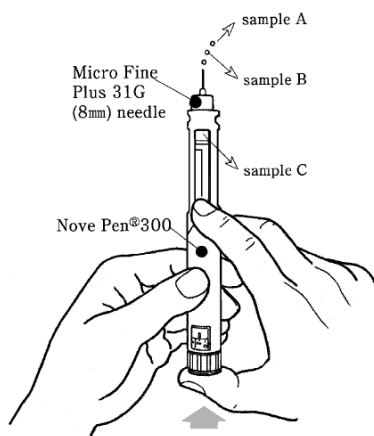
Incidencia del Coring

Por otra parte, además de la posible alergia al látex inducida por los cierres de goma, numerosos estudios han informado que las soluciones inyectables administradas por vía intravenosa, presentan partículas materiales que pueden ocasionar consecuencias indeseables en los pacientes. En el año 1966, la FDA organizó un Symposium Nacional con el objeto de valorar el significado clínico de estos cuerpos extraños y la forma de eliminarlos, concluyendo que los efectos secundarios dependían de la naturaleza, número y tamaño de las partículas así como del lugar de oclusión, grado de interrupción del suministro de sangre y reacción de esta partícula. Los efectos indeseables más importantes atribuibles a las mismas son infecciones, flebitis, granulomas y formación de trombos. Para reducir dichos efectos, diversas farmacopeas de distintos países establecen límites en cuanto a cantidad, tamaño y métodos más idóneos para su determinación. Estas partículas, aunque pueden deberse a defectos de los materiales de fabricación de los tapones y envases o bien a reacciones físico-químicas del medicamento con el envase o del aditivo con la solución, también se originan durante el proceso de preparación y reconstitución de las soluciones intravenosas. El desgarró que se produce en un tapón de goma (elastómero) cuando es atravesado por una aguja de inyección (efecto coring) puede generar partículas del mismo que se precipitan al interior del recipiente que cierra o

que se introducen por el bisel de la aguja. Diversos autores han coincidido en señalar que esta cesión de partículas es debida al tipo de goma, tipo de aguja o a la técnica con que se manipula el equipo de perfusión y reconstitución de los aditivos. De estas circunstancias la única que puede ser modificada por el personal de enfermería es la técnica de perforación usada. Cervera y colaboradores presentaron un estudio experimental para probar la eficacia de un nuevo procedimiento de perforación de los tapones de goma de los preparados intravenosos. En él se manipulan, en condiciones practicable de trabajo, el ángulo de entrada del plano del bisel de la aguja con respecto al tapón y la fuerza ejercida sobre la aguja. Se compara con el procedimiento habitualmente usado por la mayoría de profesionales de enfermería. Se han empleado tapones de diez preparados comerciales diferentes y agujas con dos diámetros diferentes, 0,8x25mm y 0,9x25mm, procedentes de tres marcas comerciales. Los resultados encontrados mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos procedimientos, consiguiéndose una mayor reducción en la cesión de partículas visibles por observación directa, con el procedimiento piloto, es decir, con el bisel hacia arriba (Cervera *et al.* 1992).

Asakura y colaboradores (Asakura *et al.*, 2001) pusieron de manifiesto los dos problemas fundamentales encontrados al usar la vía parenteral en la administración de medicamentos, por una parte la posibilidad que al abrir la ampolla de vidrio algunas espículas se incorporen a la solución medicamentosa que alberga, y por otra parte, el hecho de que al perforar con una aguja el tapón de caucho empleado como cierre de los viales, se desprendan pequeñas partículas de caucho y pasen a formar parte del contenido del vial. Estos autores hacen los ensayos pertinentes para confirmar si el coring también es un problema que afecta a los cartuchos y si las pequeñas partículas de látex generadas, son capaces de pasar a través de la aguja. Para realizar el estudio se utilizan cartuchos NovoPen® 300 (Novo Nordisk Pharma) y agujas Micro-Fine Plus 31G (8mm) (Nippon Becton Dickinson, Co., Ltd.). Se toma la muestra A: correspondiente a la primera inyección; muestra B: segunda inyección y muestra C: preparación remanente, según lo indicado en la Figura nº99.

Figura nº99: Métodos de muestreo. Representación de las diferentes partes de donde se toman la muestras a analizar



La tasa de presencia de coring en las 30 muestras analizadas se expone en la Tabla nº94, así presentan coring 22 muestras (73%) de las 30 en el caso del grupo A, 14 (47%) para la muestras del grupo B y 29 (97%) para muestras de grupo C.

Tabla nº94: Tasa de incidencia de coring

	Muestra A	Muestra B	Muestra C
Muestra	30	30	30
Incidencia de coring	22 (73%)	14 (47%)	29 (87%)
Partículas de goma	29 (piezas)	26	58
Forma de agregados	22 (piezas)	22	25
Forma de aguja	7	4	32
Forma de espiral	0	0	1

Muestra A: primera inyección (ensayo con 2 inyecciones); muestra B: segunda inyección (ensayo con 2 inyecciones) y muestra C: preparación remanente en el cartucho. Las muestras y la tasa de incidencia de coring se expresa en número de viales de insulina excepto en algún caso que se plasma el número de “piezas”de caucho.

La mayoría de las partículas de caucho en el grupo de muestras A y muestras B aparecen como agregados, mientras que las partículas de caucho en muestras de grupo C son principalmente en forma de aguja. Las partículas de caucho en forma de espiral se encontraron sólo en las muestra de grupo C. El tamaño de las partículas de caucho en las muestras A y muestras B eran menor de 0,01 mm de diámetro, mientras que las partículas de caucho de las muestras C eran relativamente más grandes en diámetro, 0,01 mm o más. Si se observa el interior del tapón de goma se distinguen depresiones causadas por la inserción de las agujas y las partículas de caucho perdidas.

Al igual que en el estudio anterior de Cervera y colaboradores, los fabricantes japoneses de medicamentos creen que el ángulo de inserción de la aguja en el tapón de caucho, es un factor determinante en la posibilidad del coring. Para prevenir este fenómeno creen necesario instruir a los usuarios sobre cómo insertar la aguja en el tapón de caucho y así aconsejan insertar la aguja lentamente y en posición vertical, no girar la aguja mientras se inserta y no insertarla en el mismo lugar. En Japón, con la llegada del inyector tipo pluma y la extensa educación de los pacientes diabéticos, se ha extendido el uso de estos inyectores en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2. Asakura y colaboradores estudiaron la posible aparición de coring en viales de insulina para jeringas y cartuchos de insulina según la temperatura de almacenamiento (6-8°C/22-25°C), el ángulo de inserción (90/60°) y el número de perforaciones (10 y 30 veces). Como resultado, encontraron que se puede producir coring cuando se utilizan agujas finas de 29-31G para inyección subcutánea. El coring también ocurre cuando el vial se almacena a baja temperatura. Como resultado obtuvieron que efectivamente, el coring era muy frecuente, un 97%, en los cartuchos utilizados por los pacientes. El material de los tapones de caucho usados para la formulación de insulina tiene estructura de doble capa consistente en caucho de butilo y caucho natural cuya finalidad es evitar el coring y cualquier efecto sobre la insulina. Insertar la aguja

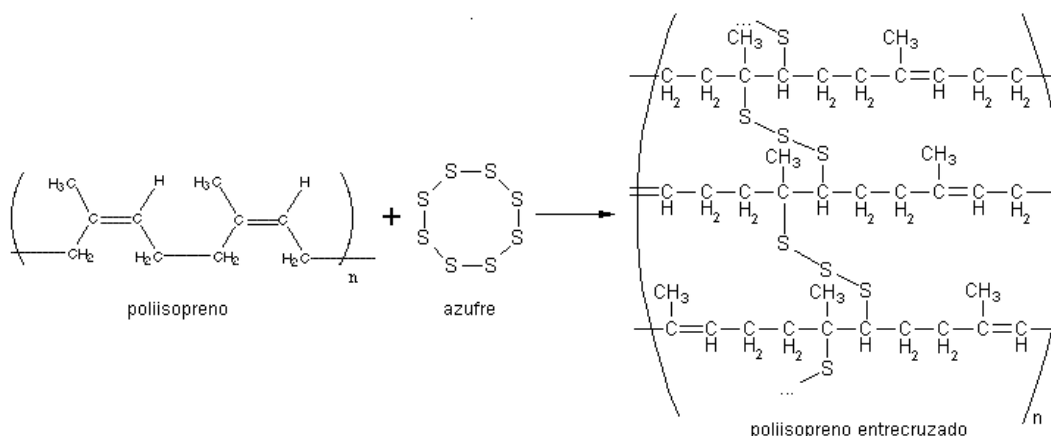
rotando al mismo tiempo en el mismo lugar parece ser uno de los mayores factores para causar coring,

Se encontraron muchas partículas pequeñas de caucho en las muestras A y B. La aguja de 31G tiene un diámetro exterior de aproximadamente 0,26 mm y el diámetro interior de aproximadamente 0,15 mm. Como el diámetro de las partículas de caucho encontradas en las muestras A y en las muestras B era inferior a 0,15 mm podían pasar a través de las agujas, con lo cual puede ocurrir que estas pequeñas partículas de goma pueden ser inyectadas en el tejido subcutáneo. Como la insulina se aplica mediante inyección subcutánea en la parte superior del brazo, pared abdominal, fémur, etc. y no de forma intravenosa, existe baja posibilidad de que las partículas de látex entren en los vasos sanguíneos. Sin embargo, como hay referenciados muchos casos de alergia al látex, sería necesario estudiar la influencia del coring en la alergia a la insulina o la relación con lipodistrofia. Por lo tanto, se considera fundamental prevenir el coring y realizar pruebas para detectar la existencia de sustancias clínicamente nocivas (Asakura *et al.*, 2001)

- **Influencia de los aceleradores de la vulcanización en la aparición de coring**

La vulcanización es un proceso mediante el cual se calienta el caucho crudo en presencia de azufre, con el fin de volverlo más duro y resistente al frío. Se dice que fue descubierto por Charles Goodvear en 1839 por accidente, al volcar un recipiente de azufre y caucho encima de una estufa. Esta mezcla se endureció y se volvió impermeable, al proceso se llamó vulcanización en honor al dios Vulcano. Sin embargo, hay estudios que demuestran que un proceso similar a la vulcanización, pero basado en el uso de materiales orgánicos (savia y otros extractos de plantas) fue utilizado por la Cultura Olmeca 3.500 años antes para hacer pelotas destinadas a un juego ritual. Durante la vulcanización, los polímeros lineales situados de forma paralela próxima constituyen puentes de entrecruzamiento entre sí. El resultado final es que las moléculas elásticas de caucho quedan unidas entre sí. Esto forma un caucho más estable, duro, más duradero, más resistente al ataque químico y sin perder la elasticidad natural. También transforma la superficie pegajosa del material en una superficie suave que no se adhiere al metal o a los sustratos plásticos. Usualmente el entrecruzamiento químico se realiza con azufre, pero existen otras tecnologías como los sistemas basados en peróxidos. Se suelen usar combinada con agentes aceleradores y retardadores. El azufre es un material con propiedades singulares. En determinadas circunstancias, formará cadenas de sus propios átomos. El proceso de vulcanización se basa en este fenómeno. A lo largo de la molécula del caucho, hay un número de sitios en los que los átomos de azufre pueden actuar. Son los llamados sitios de cura. En cada sitio de cura, un átomo de azufre puede unirse a la cadena de caucho y a sí mismo, y a partir de allí la cadena de átomos de azufre puede crecer hasta que alcance el sitio de cura de otra molécula. Estos puentes de azufre son usualmente de 2 a 10 átomos de largo, en contraste con los polímeros más comunes en los que la «columna vertebral» de carbonos puede ser de varios miles de veces de larga (Figura nº100).

Figura nº100: Proceso de vulcanización



Los aceleradores de la vulcanización juegan un papel importante debido a que el caucho natural, solo con azufre, requiere de tiempos largos y temperaturas altas para su vulcanización, por lo que los aceleradores de vulcanización acortan el tiempo y disminuyen la temperatura de vulcanización, además la cantidad de azufre necesaria para la vulcanización se reduce y las propiedades mejoran. Los aceleradores de vulcanización se clasifican de acuerdo al grupo químico al que pertenecen en: ditiocarbamatos, xantatos, tiuramios, tiazoles, amino-aldehídos (www.quiminet.com).

Los ditiocarbamatos se han utilizado como aceleradores de la vulcanización de azufre del caucho natural desde 1918. La Agencia de Dispositivos Médicos (MDA) ha investigado posibles riesgos para la salud humana derivados de la presencia de aceleradores de vulcanización a base de ditiocarbamato en productos de látex. Después de la recogida de datos del fabricante sobre el uso y los residuos de estos aceleradores, se realizó un estudio para valorar la posible migración de estos residuos a las soluciones acuosas confirmándose la presencia de residuos de aceleradores extraíbles en los productos comerciales. Los potenciales riesgos para la salud humana asociados con ditiocarbamatos incluyen genotoxicidad y posible carcinogenicidad: se realizó una revisión de los datos publicados para evaluar esta evidencia, haciendo especial hincapié en tres ditiocarbamatos de zinc (ZDMC: zinc dimetil ditiocarbamato, ZDEC: zinc dietil ditiocarbamato y ZDBC: zinc dibutil ditiocarbamato). Se realizaron ensayos in vitro e in vivo y se llegó a la conclusión que ZDMC debe ser considerado un genotóxico y por ende un probable carcinógeno: deben reducirse los residuos de esta sustancia en los dispositivos médicos de látex. ZDEC resultó genotóxico in vitro pero no claramente genotóxico in vivo y puede tener actividad intermedia entre la de ZDMC y ZDBC, que mostró actividad más débil en un único ensayo in vitro. Se propone el uso de ZDBC como un acelerador de vulcanización en la fabricación de guantes de látex, en lugar de ZDEC, ZDMC o sus precursores, para reducir o eliminar los problemas de salud derivados de los residuos de acelerador (Tinkler 1998).

Aunque la alergia al látex solo aparece en sectores concretos de los potenciales usuarios, se proponen ciertas recomendaciones de uso, como son: el empleo preferente de medicamentos envasados en ampollas, cortar los puntos de adición de las bolsas de fluidoterapia y posteriormente clampar este punto con una

pinza, o bien desechar el obturador de goma de los viales y administrar el contenido directamente. La manipulación de medicamentos, dada la interacción con el resto de material sanitario necesario para su preparación, debe efectuarse bajo condiciones técnicas adecuadas y por personal especialmente entrenado, de manera que el objetivo de garantizar ausencia de látex en los medicamentos no debe comprometer la esterilidad del producto final. En este caso sería recomendable, al igual que para otros muchos medicamentos, que los Servicios de Farmacia asumieran su elaboración centralizada garantizando la seguridad del producto. No obstante, es preferible el empleo de productos exentos de látex cuando éstos estén disponibles como alternativas terapéuticas, ya que la manipulación de productos que contienen látex no garantiza la ausencia del alérgeno, como muestran Thomsen y colaboradores en un estudio sobre la manipulación de los tapones de látex en viales (Ventura *et al.*, 2001).

En líneas generales, y como prioridad, es recomendable la selección de medicamentos que presenten entre sus componentes materiales sintéticos en sustitución del látex (las gomas de halobutilo son las más frecuentes). En caso de productos que contengan látex, es preferible el látex semisintético o modificado al látex natural, debido a su menor capacidad alérgica. No obstante, si no se dispone de una alternativa exenta de látex, es necesaria la manipulación de la forma farmacéutica evitando, por ejemplo, pinchar los viales con agujas. En algunos casos, se comercializan viales cuyos tapones contienen látex recubiertos de materiales inertes como el teflón, evitando, de esta manera, el contacto directo del látex con el contenido. En estos casos, al pinchar el disco, las partículas de látex pueden pasar al contenido o bien quedarse en la aguja, de manera que, aunque la alergenidad del producto es baja (ningún proveedor refiere casos documentados de hipersensibilidad por este tipo de producto), no se elimina la probabilidad de provocar alergias (Ventura *et al.*, 2001).

Ante la administración de un fármaco a un paciente con alergia al látex, la primera medida a tomar es la comprobación de la ausencia de látex en su material de envasado. El protocolo de la *American Association of Nurse Anesthetists* recomienda para los medicamentos que tienen tapón de látex, prepararlos de forma que se evite atravesarlos con la aguja, quitando el tapón y utilizando directamente el contenido sin pincharlo. Sobre este aspecto existe controversia, ya que hay publicaciones que afirman que mediante este procedimiento no se evita la ausencia de moléculas de látex solubles (si se evitaría en los de tapón de látex recubierto), y sin embargo, aumenta el peligro de contaminación microbiológica del preparado a administrar, así como el peligro para el manipulador si se trata de sustancias tóxicas. Lo más recomendable es utilizar otro medicamento similar que no contenga látex como material de su acondicionamiento, y en caso de no ser posible, manipularlo de forma aséptica (si es posible en cabina de flujo laminar), utilizar un filtro de 0,22 µm aunque su eficacia para retener los alérgenos de látex no sea total y evitar los viales multidosis (Towse *et al.*, 1995).

Este sistema, que trata de evitar pinchar el tapón de los viales, plantea algunos problemas cuando se trata de manipular fármacos citostáticos puesto que aumenta el riesgo de contaminación del personal sanitario que lo manipula. Tampoco es óptimo para fármacos que no se pueden someter a filtración esterilizante cuando no se

dispone de campana de flujo laminar para su manipulación ya que el riesgo de contaminación del medicamento es elevado. Sin embargo, la mayor reticencia sobre la validez del método radica en su seguridad puesto que ya se ha descrito algún caso de reacción alérgica local tras la administración de un medicamento con retirada del tapón de látex. Este caso sugiere que algunas partículas de látex procedentes del tapón de goma de los viales podrían estar presentes en la solución medicamentosa (Smith, 1999). Por otro lado, no existe una alternativa de manipulación para fármacos presentados en jeringa precargada. Es necesario conocer los medicamentos seguros para pacientes alérgicos al látex, teniendo en cuenta que los únicos elastómeros realmente exentos de látex son los fabricados con gomas sintéticas. La gran ventaja del látex natural radica en sus excelentes propiedades físicas que inciden en la penetrabilidad del material, la cesión de partículas y el autosellado, estas características difícilmente están presentes en los productos sintéticos.

La Academia Americana de alergia e inmunología ha establecido una serie de recomendaciones para evitar reacciones de hipersensibilidad al látex, que incluyen estudiar la historia médica, quirúrgica y dental además de evitar la exposición al látex en poblaciones de riesgo (Esevarri, 1999).

A continuación se recopila en una tabla los problemas ocasionados por los elastómeros como material de acondicionamiento primario de medicamentos, con las referencias bibliográficas consultadas.

Tabla nº99: Problemas ocasionados por los elastómeros

ELASTÓMEROS	
Contaminación con látex	Melton, 1992, Jones <i>et al.</i> , 1996, Thomsen y Burke, 2000, Hamilton <i>et al.</i> , 2005, Toci <i>et al.</i> , 2001; Patriarca <i>et al.</i> , 2002, Leynadier <i>et al.</i> , 2000, Hamilton <i>et al.</i> , 2005, Solomun <i>et al.</i> , 2008, Hebl <i>et al.</i> , 2004, McCormack <i>et al.</i> , 1994, Goeters <i>et al.</i> , 1993, Malamed, 2000, Roy, 1997, Epstein <i>et al.</i> , 1997, Shojaei y Haas, 2002, Ruiz <i>et al.</i> , 2005
Coring	Cervera <i>et al.</i> 1992, Asakura <i>et al.</i> , 2001

4. INTERACCIONES MEDICAMENTO- METAL

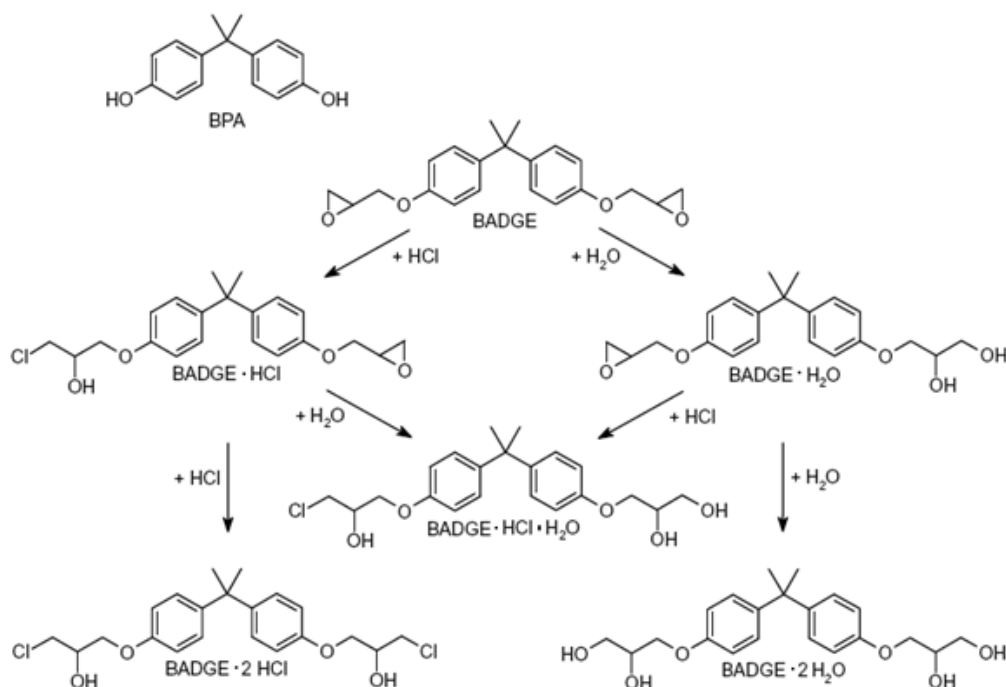
El tubo de aluminio es el envase habitual para acondicionar formas farmacéuticas semisólidas, debido a sus buenas propiedades de barrera y fácil manejo. Los tubos se lacan internamente para evitar el contacto directo entre la preparación medicamentosa y el metal, ya que se podría producir corrosión y migración de los metales. Los revestimientos protectores normalmente consisten en resinas epoxi conocidas por sus buenas propiedades mecánicas y resistencia química. En 2005 se prohibió el uso de bisfenol F diglicidil éter (BFDGE) y los éteres glicidílicos de novolac (NOGE) en la producción de lacas (Commission Regulation (EC) N°1895/2005 of 18 November 2005), hoy en día se usan resinas tipo bisfenol A diglicidil eter (BADGE) (Haverkamp *et al.*, 2008). Basado en la evaluación de numerosos estudios de exposición al BADGE y toxicidad existe una legislación que regula el uso del BPA y BADGE en materiales plásticos destinados a entrar en contacto con los alimentos.

El bisfenol A (BPA o 2,2-bis-(4-hidroxifenil) propano) es un producto químico que se empezó a utilizar en la década de 1950 como monómero para producir plástico de policarbonato y resinas epoxi-fenólicas. Entre sus principales usos, destacan el recubrimiento interno de latas de comida, botellas, biberones (con la Directiva 2011/8/UE el 1 de junio de 2011 entró en vigor la prohibición de la producción, comercialización e importación en la Unión Europea de biberones que contenían bisfenol A de manera que todos los artículos de este tipo, todavía disponibles, debían ser retirados de la venta). Se incluye en empastes y sellados usados por los odontólogos, también se encuentra en dispositivos médicos, incluyendo equipos para hemodiálisis (Haishima *et al.*, 2001). Por tanto, los pacientes sometidos a tratamientos médicos pueden estar expuestos a altos niveles de BPA (Calafat *et al.*, 2009). En ciertas ocasiones, el deterioro de la función renal se asocia con una incapacidad para metabolizar BPA u otras toxinas (Murakami *et al.*, 2007), por lo tanto, el uso de plásticos que contienen BPA en equipos de hemodiálisis, puede conducir a un aumento en los niveles de este producto químico en la sangre de los pacientes, que luego no son capaces de eliminar el BPA por vía renal.

La utilización del BPA para uso en contacto con los alimentos está permitida en la Unión Europea mediante la Directiva 2002/72/CE, relativa a los materiales y objetos plásticos destinados a entrar en contacto con los productos alimenticios, en la cual se establece un límite máximo de migración para esta sustancia. El riesgo para la salud humana está asociado a su capacidad de interactuar con el sistema hormonal y está considerado un disruptor endocrino. El BPA fue evaluado en el año 2002 por el Comité Científico de la Alimentación Humana que, en ausencia de datos completos de estudios sobre reproducción, estableció una ingesta diaria tolerable temporal aplicando un amplio margen de seguridad. En el 2006 con los nuevos datos científicos publicados en este periodo, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) realizó una nueva evaluación científica en la cual se estableció una ingesta diaria admisible (IDA) de 0,05 mg/kg de peso corporal (The EFSA Journal, 2006). El grupo científico de la EFSA llegó a la conclusión de que la exposición dietética de la población, incluyendo a los niños, se encuentra muy por debajo de este nivel de seguridad (SCF/CS/PM/3936 Final 3 May 2002). En abril del 2008 el Programa nacional de toxicología de los EE.UU. publicó un informe preliminar sobre el bisfenol A en el que manifiesta que existen motivos de preocupación derivados de los posibles efectos neurológicos y comportamentales en el feto, los lactantes y los niños con los niveles actuales de exposición. Informes recientes de las autoridades canadienses (Health Canada) manifiestan también que existen motivos de preocupación por la exposición de los recién nacidos y lactantes al bisfenol A, y aunque los expertos llegan a la conclusión en la evaluación de que la exposición se encuentra por debajo de la ingesta diaria admisible, consideran prudente aumentar el margen de seguridad. Con motivo de la publicación de nuevos estudios sobre la toxicidad del bisfenol A y de la prohibición del uso en objetos de plástico destinados a lactantes en diferentes países, la EFSA ha evaluado en 2008 (The EFSA Journal 2008), 2009 y 2010 (The EFSA Journal 2010) la nueva información científica, incluida la que motivó las prohibiciones en Canadá y Dinamarca, sin que haya modificado la ingesta diaria admisible (IDA) de 0,05 mg/kg/día, establecida en su dictamen de 2006. Sin embargo, en el dictamen de 2010 se ha reconocido que los últimos estudios indicaban algunas incertidumbres sobre los efectos adversos para la salud (cambios bioquímicos en el sistema nervioso central, cambios en el sistema inmune y aumento de la susceptibilidad al cáncer de pecho), a concentraciones por debajo de la IDA. Estos estudios presentan algunas deficiencias metodológicas que no permiten evaluar la relevancia de los resultados para la salud humana.

El BADGE se fabrica con una mezcla de bisfenol A (BPA) y epiclorohidrina. La polimerización de la resina tiene lugar a altas temperaturas y en presencia de diversos productos adicionales (endurecedores, agentes reticulantes, etc) (Pham y Marks, 2005). Los restos de la polimerización, como BPA y BADGE (Figura nº101), son lixiviables potenciales, capaces de migrar desde el material de acondicionamiento a la preparación medicamentosa que alberga. Además, los derivados de BADGE: hidratos (BADGE.H₂O, BADGE.2H₂O) y clorhidrato (BADGE.HCl, BADGE.2HCl y BADGE.HCl.H₂O) se deben considerar como potenciales contaminantes.

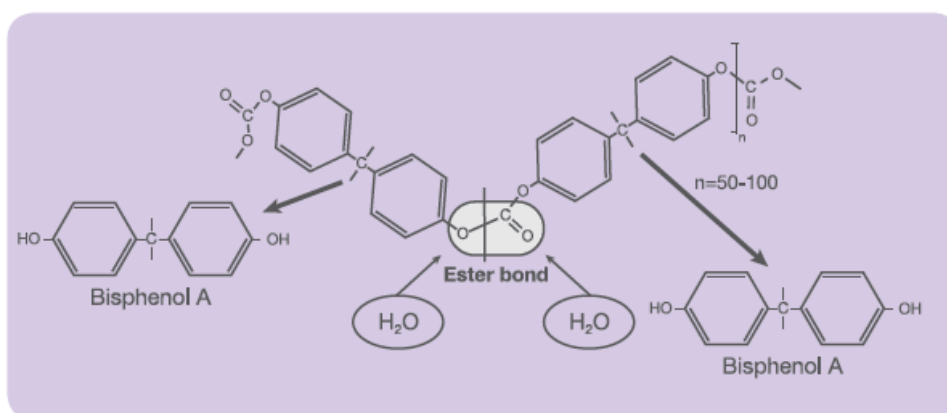
Figura nº101: Estructuras de bisfenol A (BPA), BADGE, y sus derivados: hidratos y clorhidratos.



Migración de bisfenol desde los envases de medicamentos y dispositivos médicos

La lixiviación del BPA de los envases de plástico policarbonato es debido al hecho de que las moléculas BPA están vinculadas por enlaces éster. Estas uniones están sujetas a hidrólisis, la cual aumenta en función de la temperatura, alcalinidad o acidez. Así las moléculas BPA hidrolizadas son liberadas al medio circundante (Figura nº102).

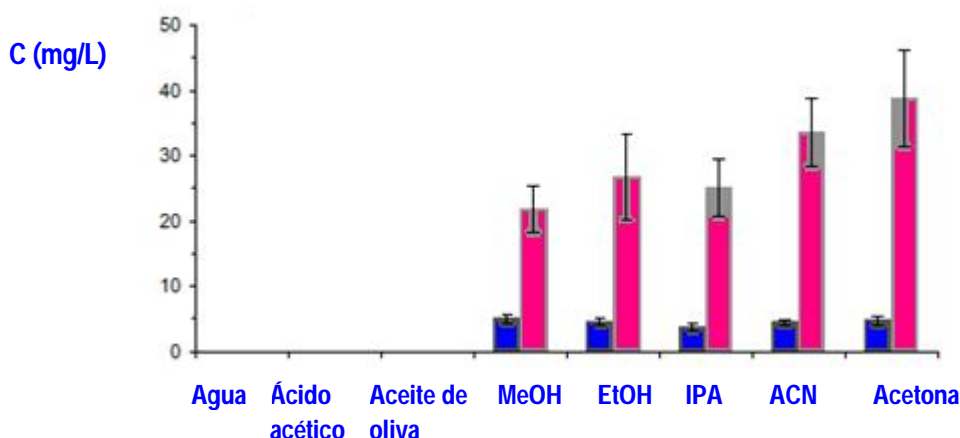
Figura nº102: Policarbonato compuesto de moléculas de bisfenol vinculados por enlaces éster (Vom Saal *et al.*, 2011).



Kang y colaboradores (Kang *et al.*, 2006) realizaron estudios para verificar, cuantificar y evaluar la migración de BPA en envases de alimentos. Además, la lixiviación de BADGE y sus derivados desde los recubrimientos de latas y su determinación en alimentos ha sido objeto de diversas publicaciones (Pardo *et al.*, 2006; Leepipatpiboon *et al.*, 2005; Sendón y Paseiro, 2004); sin embargo, existen pocas publicaciones que describan y estudien la lixiviación de BPA desde los envases destinados a acondicionar productos farmacéuticos y dispositivos médicos. Se han realizado estudios para comprobar la migración de BPA desde las bolsas de PVC a las preparaciones medicamentosas que contiene (Arbin *et al.*, 1986) y desde los tubos de diálisis a las preparaciones de sangre (Haishima *et al.*, 2001). Se considera el BADGE como un importante alérgeno causante de dermatitis de contacto, por tanto, se debe evitar y controlar la contaminación de las formas farmacéuticas semisólidas con BADGE, al estar destinadas a la aplicación tópica.

Haverkamp y colaboradores (Haverkamp *et al.*, 2008) realizaron estudios de extracción para evaluar si se puede ceder BPA, BADGE y sus derivados desde los recubrimientos de los tubos de aluminio y determinar en qué cuantía se pueden extraer. La extracción se llevó a cabo con metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo y acetona. Además, de acuerdo con la legislación alimentaria, también se empleó agua, ácido acético (3%) y aceite de oliva (Council Directive 82/711/EEC, 1982). De todos estos medios usados, cuando se empleaba acetonitrilo o acetona, se obtenían las mayores concentraciones de extraíbles (Figura nº103).

Figura nº103: Cantidades de BADGE (rojo) y BADGE.H₂O (azul) extraídos desde los tubos de aluminio sometidos a estudio, con 5 ml de varias sustancias extractivas (MeOH, metanol; EtOH, etanol; IPA, isopropil alcohol; ACN, acetonitrilo) almacenado durante 10 días a 40°C (Haverkamp *et al.*, 2008).



Los resultados obtenidos muestran que en los medios que simulan alimentos, agua y ácido acético 3%, sólo pudo detectarse el BADGE.2H₂O justo por encima de LOQ (límite de cuantificación), con aceite de oliva no se pudo detectar ningún analito; por lo tanto, estos solventes no se consideran adecuados para determinar BPA, BADGE y sus derivados en los recubrimientos de tubos. Así el acetonitrilo y la acetona se consideran los medios de extracción más adecuados para estimar las cantidades máximas de extraíbles relacionados con los recubrimientos epoxi de los tubos.

A fin de estudiar la variabilidad de la extracción de tubos de diferentes proveedores, se compararon los perfiles de extracción de siete tubos de diferente origen (A, B, C, D, E, F, G). En la Tabla nº96, los perfiles de extracción revelan una pequeña diferencia en la naturaleza y cantidad de extraíbles entre tubos de diferentes proveedores.

Tabla nº96: Resultados de los estudios de extracción con acetonitrilo (40°C, 10 días) en tubos con un volumen nominal de 4-10ml.

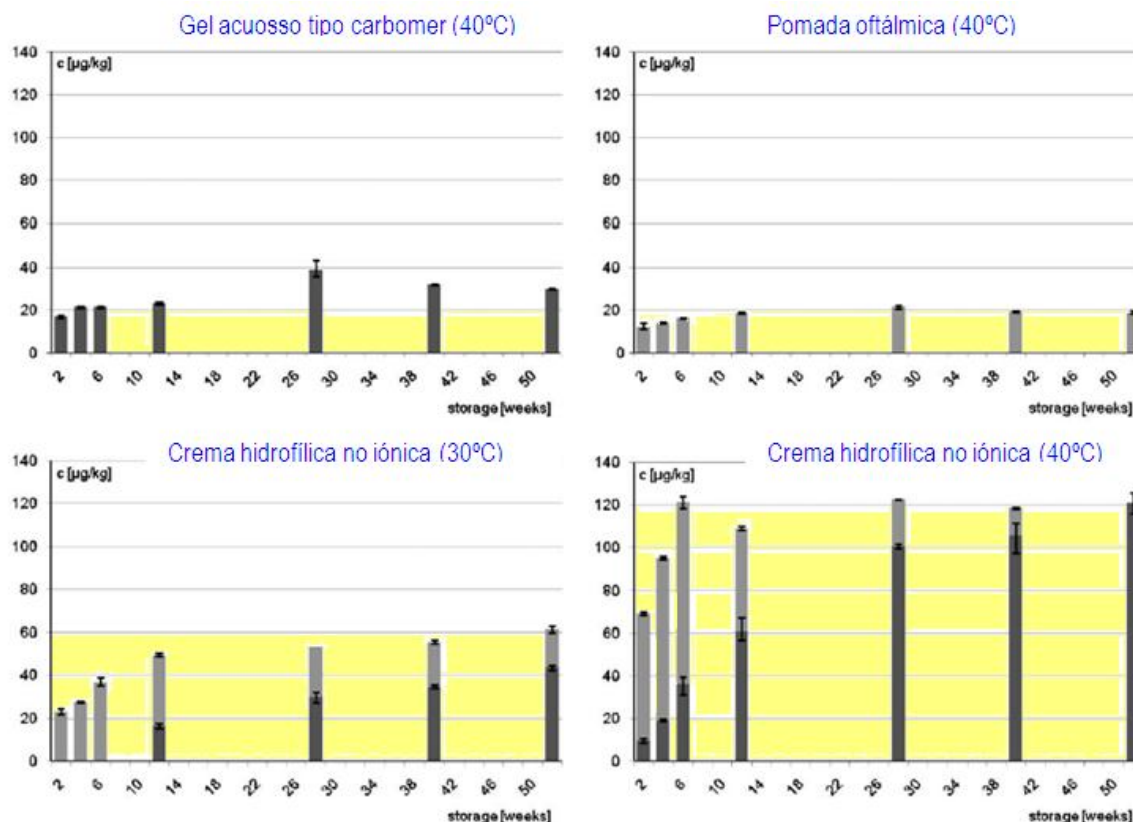
Tubo	BADGE 2H ₂ O	BPA	BADGE H ₂ O	BADGE HCl.H ₂ O	BADGE	BADGE HCl	BADGE 2HCl
A1	346±38	748±95	6260±610	55,4±8,7	57400±4700	1580±130	nd
A2	168±33	955±104	4230±230	56,9±4,4	30900±2000	1280±80	nd
B	1480±160	nd	nd	nd	nd	nd	nd
C	329±172	nd	nd	nd	nd	nd	nd
D	858±133	721±53	nd	78,9±9,7	nd	nd	nd
E	183±10	339±15	32,0±2,7	30,8±6,2	nd	nd	nd
F	247±16	264±14	18,1±3,6	33,8±6,0	nd	nd	nd
G	50,5±8,4	307±20	126±40	nd	148±63	nd	nd

nd: no detectable

El BADGE.2H₂O se encuentra como extraíble en todas las muestras de los tubos recubiertos analizados, mientras BPA, BADGE.H₂O, BADGE.HCl.H₂O, BADGE y BADGE.HCl se detectan sólo en ciertos extractos. Cuando se estudió un segundo lote de los tubos A, aunque también se encuentran extraíbles en concentraciones altas, hay claras diferencias con el primer lote, lo que indica una considerable variabilidad entre distintos lotes. Como el proveedor no había modificado la composición de la resina epoxi (comunicación personal y certificado de análisis) se debe suponer un impacto crucial del proceso de recubrimiento en la cantidad de extraíbles producidos.

Se realizaron los estudios de migración para investigar si se produce contaminación de las formas farmacéuticas semisólidas con derivados BPA y BADGE durante su almacenamiento en tubos de aluminio, además se evalúan los factores que influyen en esa migración. A fin de cubrir el máximo espectro de formas farmacéuticas semisólidas, se seleccionaron tres tipos de muestras completamente diferentes: pomada oftálmica lipófila, gel hidrófilo de carbomer y crema hidrofílica no iónica (Figura nº103).

Figura nº103: Migración de BADGE (gris claro) y BADGE.2H₂O (gris oscuro) en matrices diferentes durante el almacenamiento



El estudio reveló que en todas las matrices se produce lixiviación durante el almacenamiento en condiciones aceleradas (40°C) así como en condiciones intermedias (30°C). Se cuantifican predominantemente los derivados hidrolizados BADGE.2H₂O y BADGE. En la crema, se produce lixiviación adicional de BADGE.HCl.H₂O en niveles bajos, después de 6 meses de almacenamiento a 40°C (no se muestra). Comparando los resultados obtenidos a distintas temperaturas de almacenamiento, en condiciones intermedias, a 30°C, la migración es significativamente menor. Aparte de la correlación esperada entre la migración y la temperatura de almacenamiento, se hizo evidente el efecto de las características de la matriz sobre el alcance de la migración. En este estudio, la mayor cantidad de contaminación se observó en la crema. Para el estudio realizado en condiciones aceleradas, el máximo de contaminación parece ser alcanzado después de 6 semanas. El valor de la suma de contaminantes no variaba significativamente, pero se detecta la hidrólisis BADGE a BADGE.2H₂O. El mismo efecto podría observarse con las condiciones de almacenamiento intermedio pero en menores cantidades. Sin embargo, cuando se almacenan a 30°C la hidrólisis no se completó hasta transcurridas 52 semanas de almacenamiento, demostrando así la dependencia de la temperatura en la cinética de la hidrólisis. Igualmente la cantidad encontrada de BADGE.2H₂O en el gel carbomero acuoso se supone que es un producto de hidrólisis de BADGE durante el almacenamiento.

En un segundo estudio se investigó la influencia de la polaridad de las matrices en la velocidad de migración de los extraíbles, para ello se emplearon tres tipos de geles tipo carbomer: gel de ultrasonido, gel carbomero con 2-propanol y gel carbomero con etanol. Estos estudios se realizaron con los tubos A.

Tabla nº97: Datos de migración de BPA, BADGE y sus derivados en tres diferentes tipos de geles carbomero durante el almacenamiento 30°C y 40°C

	Compuesto	Gel de ultrasonido			Gel de carbomer con etanol			Gel de carbomer con 2-propanol		
		3 semanas	3 meses	6 meses	3 semanas	3 meses	6 meses	3 semanas	3 meses	6 meses
30°C	BADGE.2H ₂ O	6,7	8,5	12,0	56,4	100	114	322	754	1260
	BPA	6,3	5,9	5,0	18,9	21,6	29,4	73,2	107	132
	BADGE.H ₂ O	2,1	nd	nd	52,6	5,7	3,4	752	105	29,6
	BADGE.HCl.H ₂ O	1,4	1,6	1,9	(*)	(*)	(*)	24,8	54,4	78,5
	BADGE	1,9	nd	nd	22,9	2,4	<LOQ	541	27,3	2,9
	BADGE.HCl	nd	nd	nd	nd	nd	nd	42,7	7,8	nd
	BADGE.2HCl	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
40°C	BADGE.2H ₂ O	19,2	23,9	34,6	543	678	701	6710	8160	10800
	BPA	7,0	8,5	9,7	86,5	85,9	96,1	383	611	680
	BADGE.H ₂ O	15	nd	nd	86,2	nd	nd	3140	nd	nd
	BADGE.HCl.H ₂ O	22	2,9	3,9	(*)	(*)	(*)	350	449	504
	BADGE	<LOQ	nd	nd	17,9	<LOQ	<LOQ	513	7,6	10,4
	BADGE.HCl	nd	nd	nd	nd	nd	nd	102	nd	nd
	BADGE.2HCl	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd

Concentraciones media de tres muestras expresada en µg/kg; (*) integración imposible de los picos que surgieron; nd: no detectable

Las mayores cantidades de lixiviables se encontraron en el gel con isopropanol. En las muestras con alcohol, la hidrólisis tras la migración era evidente: las cantidades de BADGE.2H₂O y BADGE.HCl.H₂O aumentaban continuamente, mientras BADGE, BADGE.HCl y BADGE.H₂O decrecían. La suma de BADGE y los productos hidrolizados se mantenían constantes después de 3 semanas de almacenamiento a ambas temperaturas. Comparando los resultados del mismo gel a ambas temperaturas, los niveles de lixiviables eran considerablemente mayores a 40°C. La temperatura puede alterar las características físico-químicas de la muestra, lo que repercute en una mayor lixiviación de los compuestos desde el recubrimiento a la muestra. Por otra parte, en las condiciones de uso, al apretar el tubo para que salga la preparación medicamentosa, se puede aumentar el grado de migración debido al daño mecánico de la superficie de recubrimiento o a la mejoría manual de la difusión.

Tabla nº98: Comparación de la migración de BPA, BADGE y sus derivados en muestras de la crema hidrofilica no iónica, sometidas a condiciones extremas y no extremas, durante el almacenamiento a 40°C.

Componente	Condiciones extremas			Condiciones de uso		
	6 semanas	3 meses	6 meses	6 semanas	3 meses	6 meses
BADGE.2H ₂ O	54,1	69,4	136	392	1010	1790
BPA	12,9	12,9	18,8	47,9	117	142
BADGE.H ₂ O	7,5	<LOQ	nd	110	93,6	43,7
BADGE.HCl.H ₂ O	<LOQ	4,3	7,7	19,3	55,2	92,1
BADGE	120	91,5	57,3	956	1100	725
BADGE. HCl	9,1	5,1	<LOQ	62,1	85,2	63,8
BADGE.2HCl	nd	nd	nd	nd	nd	nd

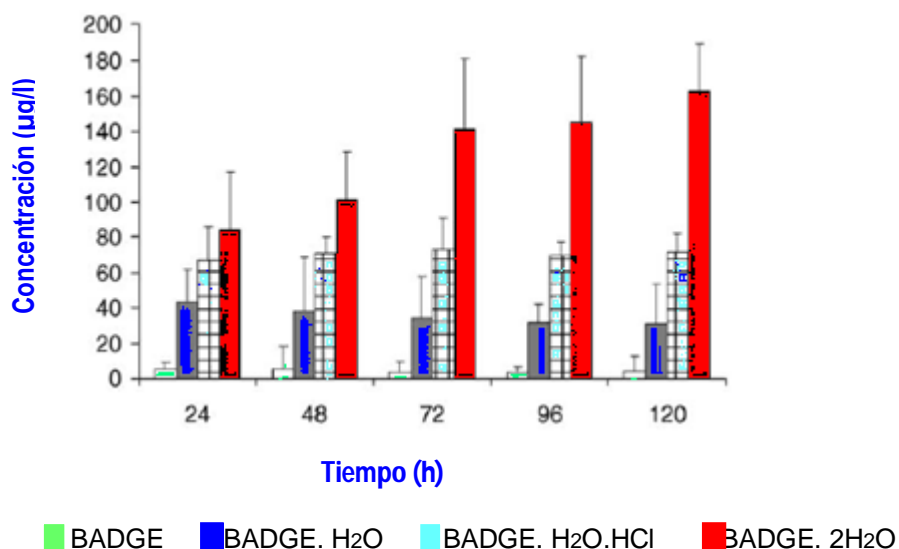
Concentraciones media de tres muestras expresada en µg/kg; nd: no detectable

Es difícil predecir la magnitud de la migración puesto que depende de múltiples factores, pero es necesario establecer los medios y las condiciones idóneas para tener en cuenta todos los posibles extraíbles que pueden alterar la calidad y seguridad de las preparaciones medicamentosas acondicionadas en tubos de aluminio recubiertos, puesto que se pueden producir reacciones alérgicas después de la aplicación tópica de productos contaminados con BADGE y sus derivados.

Søeborg y colaboradores (Søeborg *et al.*, 2006) describieron la migración de compuestos BADGE.2H₂O, BADGE.H₂O, BADGE.HCl.H₂O y BADGE desde los recubrimientos epoxi de los tubos a una crema acuosa que alberga, después del almacenamiento en condiciones forzadas (70°C). Tras la exposición dérmica, estos compuestos pueden atravesar la piel y alcanzar el torrente sanguíneo. Aunque la actividad enzimática está presente en la piel, la actividad es de menor importancia con respecto a la degradación y desintoxicación de BADGE, BFDGE y sus derivados en comparación con la actividad en el hígado. Después de la exposición dérmica a BADGE en ratones, Climie y colaboradores detectaron BADGE y metabolitos en la orina y las heces durante 8 días. El tratamiento local de afecciones de la piel asociados con una barrera reducida (piel dañada, heridas, psoriasis, etc.), puede conducir a mayores concentraciones de lixiviables xenobióticos en el torrente sanguíneo, en comparación con la aplicación de crema o pomada en la piel normal, con una función barrera intacta.

En los estudios acelerados de extracción (70°C, 120 h) en la crema, se encontraron cantidades de BADGE, BADGE.H₂O, BADGE.2H₂O y BADGE.H₂O.HCl por encima de sus LOQs en todas las muestras (Figura nº104).

Figura nº104: Concentraciones de BADGE, BADGE·H₂O, BADGE·H₂O·HCl y BADGE·2H₂O extraído de una crema acuosa almacenada en tubos de aluminio lacados, de 5 ml, durante 120 h a 70°C (Søeborg *et al.*, 2006).



No se pudieron detectar cantidades de BADGE·2HCl, BFDGE y BFDGE·2HCl por encima de sus LODs. Los datos de las concentraciones de BADGE, BADGE·HCl y BADGE·H₂O·HCl a las 24 h y a las 120 h no variaron significativamente, mientras que la concentración de BADGE·H₂O disminuyó y la de BADGE·2H₂O aumentó significativamente a lo largo del tiempo, el pico principal de BADGE·2H₂O se alcanzó después de 120 horas de almacenamiento. Esos resultados ratifican los resultados de Haverkamp y colaboradores: al final del período de almacenamiento el BADGE·2H₂O se convertía en el lixiviable mayoritario en las cremas, sin embargo, al comprobar la existencia de esos productos a lo largo del tiempo, era evidente que el BADGE migraba desde el recubrimiento a la muestra mientras el BADGE·2H₂O es principalmente un producto de hidrólisis de BADGE después de la migración.

De los compuestos estudiados, BADGE posee la mayor tasa de permeación a través de la piel. Además, se ha descrito que el BADGE es aproximadamente 10 veces más potente que el BADGE·H₂O en lo que respecta a mutagenicidad *in vitro*, donde BADGE·2H₂O y BADGE·2HCl no tenían ningún efecto.

Debe valorarse la permeabilidad de las sustancias químicas presentes en formas farmacéuticas utilizadas para tratamientos crónicos de la piel, asociados con la piel dañada. Para ello, en otro estudio de Søeborg y colaboradores se valoró el riesgo humano de sustancias nocivas como BADGE y tres de sus derivados, en formas farmacéuticas semisólidas de aplicación tópica, sobre la piel normal y piel lesionada, respectivamente. El estudio se llevó a cabo con una crema acuosa con filtro UV. Las conclusiones de este estudio sugieren que BADGE y sus derivados, presentes en esta crema debido a la migración desde el recubrimiento de los tubos, se aplicaban sobre la piel, produciéndose un flujo superior cuando la piel estaba lesionada, por ejemplo en el

caso de psoriasis y dermatitis atópica. Además, influirán en este flujo, la concentración del compuesto en la crema, la cantidad de crema aplicada y el número de aplicaciones diarias (Søeborg *et al.*, 2007).

Calafat y colaboradores (Calafat *et al.*, 2009) realizan un estudio en bebés prematuros ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales de 2 hospitales diferentes, para valorar la posible asociación entre mayores concentraciones urinarias de metabolitos del DEHP y de varios fenoles, incluyendo bisfenol A (BPA), en asociación con el uso de dispositivos médicos. Se midieron las concentraciones urinarias de distintas formas de BPA, triclosán, benzofenona, metilparabeno y propilparabeno. La concentración urinaria de metabolitos de DEHP en recién nacidos del hospital B era superior que en los recién nacidos del hospital A debido, posiblemente, a la mayor frecuencia de uso de dispositivos médicos que contenían DEHP en el hospital B, tampoco se puede descartar que las dos instituciones utilicen productos para el cuidado de los recién nacidos que también difieran en su contenido en BPA que pueda haber contribuido a las diferencias observadas. Cabe destacar de este estudio la posibilidad que incluso los bebés prematuros tienen una cierta capacidad para conjugarse BPA, de acuerdo con estudios previos que sugerían que los bebés prematuros podrían, hasta cierto punto, metabolizar el DEHP a sus correspondientes glucurónidos (Calafat *et al.*, 2008). Aunque poco después de nacer, algunas enzimas hepáticas que intervienen en el metabolismo de fase II (por ejemplo las glucuronosiltransferasas) se pueden activar incluso en recién nacidos prematuros (Blake *et al.*, 2005; Burchell *et al.*, 1989; Jansen *et al.*, 1992; Leakey *et al.*, 1987), estas vías de glucuronidación no tendrán una actividad funcional igual a la de los adultos hasta pasado un tiempo después del nacimiento (De Wildt *et al.*, 1999).

Toxicidad del bisfenol A

La mayoría de los estudios de los efectos sobre la salud del BPA se han centrado en su actividad estrogénica, pero los informes han puesto de manifiesto otros modos de acción, incluyendo daño hepático, en el páncreas interrumpiendo la función de las células β , que produce resistencia a la insulina, en tiroides provocando disrupción hormonal, y efectos de promoción de la obesidad. El potencial de efectos a dosis bajas se ha sumado a la polémica sobre los posibles riesgos y así, actualmente se recomienda limitar la exposición (Lang *et al.*, 2008).

Los estudios transversales que frecuentemente se usan para valorar la relación entre la exposición a BPA y problemas sanitarios, tiene alguna limitación a la hora de interpretarlos, especialmente para aquellas enfermedades que tienen un periodo de latencia largo (Ej: enfermedad cardiovascular, diabetes). Sin embargo los estudios de cohorte prospectivos ofrecen los resultados más precisos sobre la asociación entre exposición a bisfenol A y salud humana (WHO 2010).

- Repercusiones de la exposición a bisfenol A sobre el aparato reproductor

Los estrógenos tienen un papel importante en el sistema reproductor masculino desarrollando funciones específicas durante el desarrollo fetal masculino. Tanto la diferenciación sexual masculina como la reproducción, son dependientes de un perfecto equilibrio en el cociente andrógenos/estrógenos. Ante esta premisa, se puede comprender fácilmente que el desarrollo testicular, la esteroidogénesis y otros aspectos reproductivos masculinos, son susceptibles de ser alterados por sustancias con actividad estrogénica (xenoestrógenos), como es el caso del bisfenol A (Sharpe and Skakkebaek, 1993; Vidaeff and Sever, 2005). Skakkebaek y colaboradores (Skakkebaek *et al.*, 2001), exponen que durante la etapa fetal de desarrollo del tracto reproductivo, sutiles variaciones de los niveles hormonales pueden conducir a una disfunción orgánica y, en última instancia, a presentar enfermedad. En la hipótesis patogénica tanto compuestos químicos como el bisfenol A, como algunos defectos genéticos, afectan a la funcionalidad de las células de Sertoli o de Leydig. En el primero de los casos, si la funcionalidad de las células de Sertoli estuviese alterada, daría lugar a una alteración importante de la diferenciación de las células germinales, que en última instancia se manifestaría clínicamente con pobre calidad seminal, Carlsen y colaboradores publicaron un análisis sobre la disminución de la calidad y cantidad del semen humano (Carlsen *et al.*, 1992)

Se han realizado estudios sobre la exposición ocupacional y no ocupacional a BPA. Respecto a la exposición ocupacional tres publicaciones examinaron la relación entre la exposición a BPA y la función sexual y calidad del semen de calidad masculino en una cohorte ocupacional de trabajadores varones expuestos a BPA en China (Li *et al.*, 2010; 2010' y 2010''). En el primer estudio, los sujetos se seleccionaron entre trabajadores (n = 164) dedicados a la fabricación de BPA y de resina epoxi (Li *et al.*, 2010). El grupo control, eran trabajadores varones (n = 386) empleados de otras fábricas de la misma ciudad pero sin exposición conocida al BPA. La caracterización de la exposición se basó en la revisión del expediente, entrevistas a los empleados, inspecciones de la fábrica y muestreo de aire. La concentración de BPA en orina era mayor entre los trabajadores expuestos en comparación con los trabajadores no expuestos. La disfunción sexual se valoró mediante el índice internacional de función eréctil y un breve inventario de función sexual masculina. En los trabajadores expuestos ocupacionalmente aumentó la probabilidad de sufrir disfunción eréctil, dificultad para eyacular y disminución de deseo sexual. Hubo una asociación entre mayor exposición a BPA y mayor probabilidad de disfunción sexual. Los resultados no se modificaron sustancialmente después del ajuste de factores de confusión, incluyendo la edad, ser fumador, historia de enfermedad crónica, exposiciones químicas profesionales previas y nivel cultural.

En la segunda publicación se relata el estudio, con el mismo grupo de población, para establecer la asociación entre las concentraciones de BPA urinarias y disfunción sexual, concluyendo que un aumento en las concentraciones de BPA repercute en una mayor incidencia de disfunción sexual (Li *et al.*, 2010').

Una tercera publicación examinó la asociación entre las concentraciones de BPA urinarias y los parámetros del semen. Las concentraciones urinarias medias de

BPA fueron mayores entre los hombres expuestos ocupacionalmente en comparación con los hombres no expuestos. Además se expone que un aumento en las concentraciones urinarias de BPA estaban asociadas con una menor concentración de espermatozoides, menor vitalidad y motilidad espermática (Li *et al.*, 2010”).

Por otra parte, en un estudio transversal realizado en Japón, se cuantificaron las concentraciones plasmáticas de hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y testosterona en 42 trabajadores varones que habían estado expuestos a BPA y se compararon con las de un grupo control (Hanaoka *et al.*, 2002). Las concentraciones de BPA urinarias fueron mayores entre los trabajadores expuestos. Los autores observaron una asociación inversa entre las concentraciones de BPA urinarias y los niveles de testosterona, LH y FSH.

Varios estudios han examinado la posible asociación entre la exposición no profesional a BPA y modificaciones en la reproducción, incluyendo las concentraciones de hormonas sexuales en suero, calidad del semen, cantidad de ovocitos, aborto espontáneo recurrente, endometriosis, hiperplasia endometrial y cáncer y síndrome de ovario poliquístico. Algunos de estos estudios no son concluyentes porque el tamaño de la muestra era relativamente pequeño, la selección de los grupos no era idónea o los análisis estadísticos no eran los adecuados (Hiroi *et al.*, 2004; Takeuchi *et al.*, 2004; Sugiura-Ogasawara *et al.*, 2005; Cobellis *et al.*, 2009).

Se han realizado estudios transversales para examinar la correlación entre las concentraciones de BPA urinarias y en suero con las concentraciones de hormonas sexuales y calidad del espermatozoides en los hombres (Galloway *et al.*, 2010; Meeker *et al.*, 2010; Meeker *et al.*, 2010', Mendiola *et al.*, 2010). Meeker y colaboradores realizaron un estudio con 167 hombres sometidos a tratamientos por baja fertilidad (Meeker *et al.*, 2010). Se tomaron muestras de orina y suero para valorar los niveles de BPA y las concentraciones de FSH, LH, inhibina B, testosterona, SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), estradiol y prolactina. Los resultados muestran una asociación entre niveles urinarios de BPA y una alteración en los niveles de estas hormonas.

Posteriormente, los mismos autores examinaron la asociación entre la exposición a BPA y la integridad del ADN espermático en la misma población del estudio anterior (Meeker *et al.*, 2010'). Los parámetros estudiados del semen incluyen morfología, motilidad y concentración espermática. Los resultados demostraron que un incremento en las concentraciones urinarias de BPA se asociaron con una disminución de la calidad del semen y un incremento del daño en el ADN espermático, hubo una asociación inversa entre la concentración de BPA en orina y la morfología de espermatozoides normales.

Mendiola y colaboradores también examinaron las asociaciones entre la exposición BPA y la cantidad de hormonas sexuales en suero (FSH, LH, testosterona, inhibina B, estradiol y SHBG) y la calidad del semen. Los parámetros estudiados del semen incluyen el volumen seminal, concentración de espermatozoides, porcentaje de espermatozoides móviles, porcentaje de espermatozoides morfológicamente normales. El estudio sugería una alteración de los niveles de hormonas sexuales y de la calidad del semen asociados a la presencia de BPA en orina (Mendiola *et al.*, 2010).

Mok-Lin y colaboradores examinaron la asociación entre las concentraciones de BPA urinarias y parámetros reproductivos en una muestra de 84 mujeres sometidas a fertilización in vitro (FIV) en Estados Unidos. Se tomaban dos muestras de orina para evaluar la concentración de BPA durante el transcurso de tratamiento de FIV. Los resultados incluyeron concentraciones séricas de FSH en el tercer día de menstruación inducida y el número de ovocitos obtenido. Concentraciones urinarias altas de BPA se asociaron con una disminución del 12% en el número de ovocitos y disminución de las concentraciones de FSH. Los autores concluyeron que la exposición BPA puede tener efectos adversos sobre la respuesta ovárica a sobreestimulación ovárica controlada (Mok-Lin *et al.*, 2009).

En un estudio transversal llevado a cabo por Itoh y colaboradores se examinó la asociación entre concentraciones de BPA en orina y endometriosis en 140 mujeres japonesas. En comparación con las mujeres con endometriosis menos severa (estadio 0–I), las concentraciones de BPA urinarias fueron mayores entre las mujeres con endometriosis más severa (estadios II–IV). Los resultados obtenidos pueden verse atenuados porque los autores utilizan sólo dos categorizaciones de endometriosis y no se comparan concentraciones urinarias de BPA entre las mujeres sin evidencia de endometriosis y aquellos con la endometriosis más severa (Itoh *et al.*, 2007).

Un estudio transversal llevado a cabo por Wolff y colaboradores inspeccionó la asociación entre la exposición a BPA y desarrollo de la pubertad en niñas de 9 años (Wolff *et al.*, 2008). Para ello se midieron las concentraciones de BPA urinarias, el desarrollo de las mamas y el desarrollo de vello púbico obteniendo como resultado una débil asociación entre mayores concentraciones de BPA y desarrollo temprano de la pubertad. Estos mismos autores realizaron un estudio de cohorte prospectivo para valorar la relación entre las concentraciones de BPA y desarrollo de la pubertad un año más tarde (Wolff *et al.*, 2010), estableciendo que existía una débil asociación, pero no significativa.

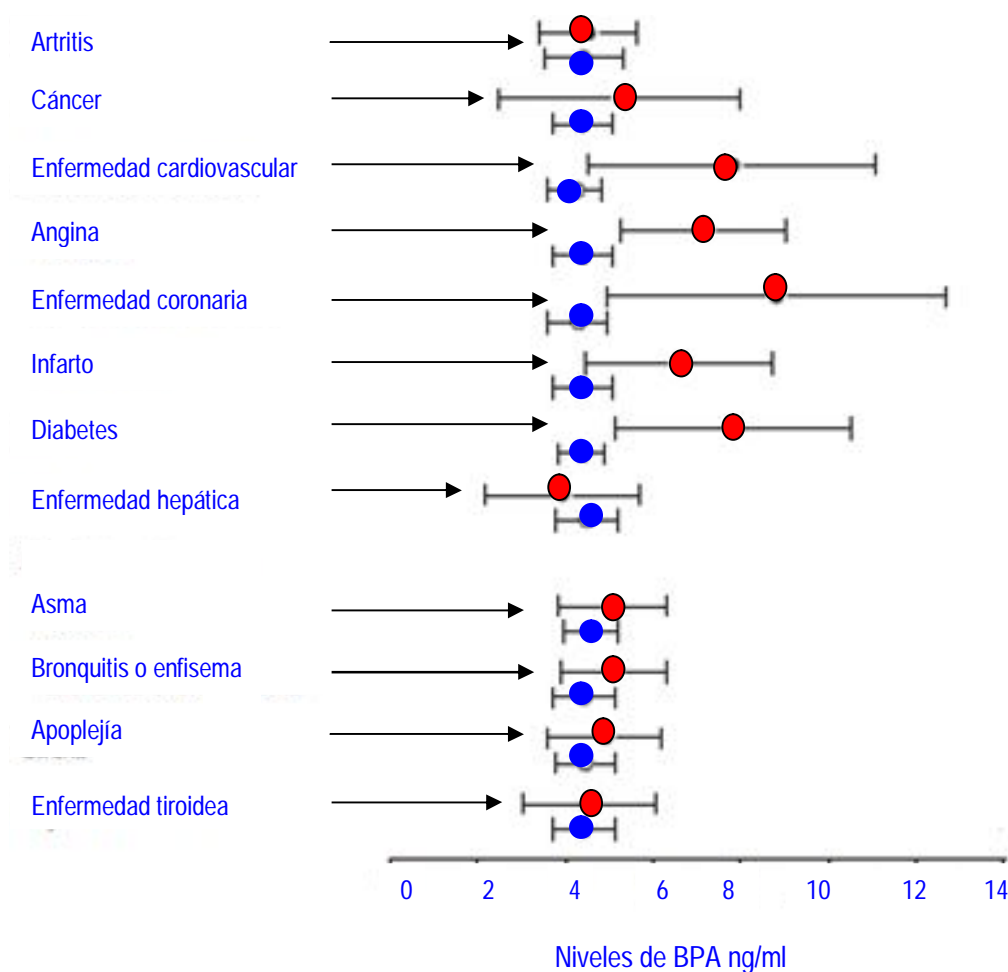
- [Exposición a bisfenol A y desarrollo de enfermedad cardiovascular y trastornos metabólicos](#)

Dos estudios transversales examinan la asociación entre concentraciones de BPA urinarias y las enfermedades cardiovasculares y diabetes en adultos de Estados Unidos (Lang *et al.*, 2008; Melzer *et al.*, 2010).

Lang y colaboradores (Lang *et al.*, 2008) realizaron un estudio para comprobar la relación entre las concentraciones urinarias de BPA y el estado de salud de los adultos en Estados Unidos. Para ello utilizaron datos de una encuesta realizada por el Centro Nacional de Salud y Nutrición 2003-2004. Posteriormente Melzer y colaboradores realizaron el mismo tipo de estudio con el mismo grupo de población y con los datos de 2005-2006 y la recopilación de datos 2003-2006. Los participantes fueron 1455 adultos con edades comprendidas entre los 18 y 74 años. Los modelos se ajustaron teniendo en cuenta la edad, sexo, raza/etnia, educación, ingresos, tabaquismo, índice de masa corporal, circunferencia de la cintura, y la concentración de creatinina en orina. La ingestión de dosis orales de BPA en las ratas y en los seres humanos lleva a metabolismo de primer paso en el intestino y el hígado para

producir el metabolito principal, el BPA-monoglucurónido, en la exposición transdérmica e inhalación de polvo en el aire, se evita en gran medida el metabolismo de primer paso, que es también limitado en los recién nacidos. Mientras BPA monoglucurónido se elimina por la bilis en los roedores, en los seres humanos se elimina principalmente en la orina, por tanto se considera la orina el medio más adecuado para la evaluación de la exposición a BPA y tanto la glucuronidación en el tracto gastrointestinal y la recirculación enterohepática difieren entre ratas y seres humanos. El modelo farmacocinético de BPA se complica aún más por la falta de estudios de exposición humana, restringidos por razones éticas y por la dificultad de encontrar personas totalmente expuestas al BPA del medio ambiente. En este estudio, se encontró que el aumento de las concentraciones de BPA estaba asociado con el diagnóstico de enfermedades cardiovasculares y la diabetes (Figura nº105 y 106). También se encontró asociación entre mayores concentraciones de BPA y concentraciones clínicamente anormales de las tres enzimas hepáticas examinadas, GGT, fosfatasa alcalina y lactato deshidrogenasa.

Figura nº105: Concentraciones medias de bisfenol A, en relación con la presencia de enfermedades (Lang *et al.*, 2008).



Ajuste por edad y sexo las barras indican el 95% del intervalo de confianza.

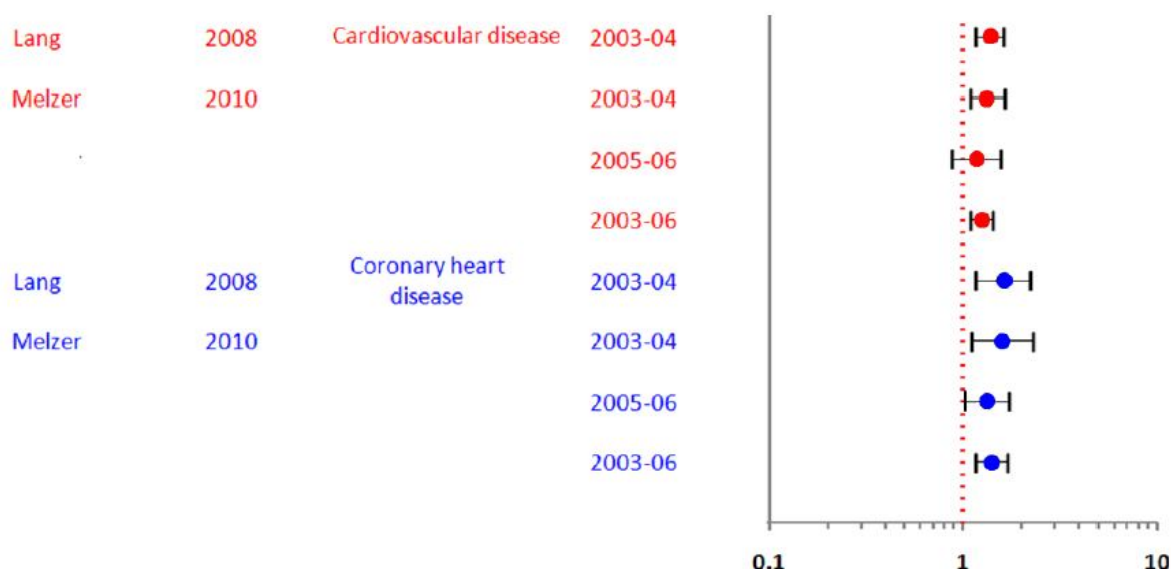


Informado.



No informado

Figura nº106: Asociación entre concentraciones urinarias de BPA y prevalencia enfermedad cardiovascular y problemas coronarios (Lang *et al.* 2008; Melzer *et al.* 2010).



Estudios in vitro utilizando células 3T3-L1 (fibroblastos de ratón que pueden diferenciarse en adipocitos) muestran un vínculo entre químicos ambientales incluyendo el bisfenol A, (Masuno *et al.*, 2002, 2005; Sakurai *et al.*, 2004), y el desarrollo de sobrepeso y la obesidad.

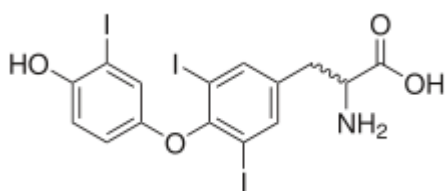
La función de las células β pancreáticas es el almacenamiento y la liberación de insulina, hormona principal implicada en la homeostasis de glucosa sanguínea. Los resultados de algunos estudios muestran que el bisfenol A imita los efectos de 17β estradiol (E_2) in vivo, en la homeostasis de glucosa. La exposición de ratones adultos a una sola dosis baja (10 $\mu\text{g/kg}$) de E_2 o BPA induce una disminución rápida de glucemia que se correlaciona con un aumento de la insulina en plasma. Exposiciones continuadas a E_2 y BPA inducen un aumento en el contenido de insulina en las células β pancreáticas por el mecanismo estrógeno-receptor-dependiente (Alonso-Magdalena *et al.*, 2006). Después de 4 días de tratamiento con E_2 o BPA, estos ratones desarrollaron hiperinsulinemia crónica y pruebas de tolerancia de insulina alteradas. Estos experimentos revelan el vínculo entre los estrógenos ambientales y resistencia a la insulina (Hugo *et al.*, 2008). Por lo tanto, niveles anormales de estrógenos endógenos o exposición ambiental a sustancias estrógenicas aumentan el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y dislipidemia.

- **Influencia de la exposición a bisfenol A sobre el sistema nervioso central y modificaciones en la conducta**

Durante las primeras semanas de gestación algunas sustancias químicas pueden interferir con la hormona tiroxina (T_4), la cual es producida en la glándula tiroidea de la madre y es necesaria para el desarrollo normal del cerebro. Si la acción de la tiroxina es bloqueada, determinadas funciones cognitivas pueden verse afectadas, tales como la menor inteligencia, el retardo mental, o las anomalías en el

comportamiento. Muchas de las sustancias consideradas como disruptoras endocrinas, son capaces de interactuar con la producción y transporte de la hormona T_4 , así como con el enzima que convierte T_4 en T_3 , o bien con la unión de T_3 al receptor. La estructura química del BPA y de T_3 son semejantes, tal y como se muestra en la Figura nº107, se trata de dos núcleos de benceno vinculados por carbono (BPA) u oxígeno (T_3). BPA tiene dos grupos de hidroxilo y T_3 un hidroxilo y un grupo de alanina. Algunos estudios han demostrado que el BPA podría alterar la acción de la hormona tiroidea inhibiendo el enlace de la T_3 al TR (receptores de hormonas tiroideas) y suprimiendo su actividad transcripcional (Moriyama *et al.*, 2002)

Figura nº107: Estructura química de la triiodotironina



Un estudio de cohorte prospectivo fue utilizado para examinar la asociación entre la exposición prenatal a BPA y el comportamiento de niños de 2 años de edad (Braun *et al.*, 2009). El comportamiento se valoró mediante el sistema de evaluación conductual en niños (BASC-2). El BASC-2 (Behavior Assessment System for Children Second Edition) es una evaluación válida y fiable en la que los padres informan de los problemas de comportamiento de los niños. El BASC-2 cuantifica la externalización de comportamientos (hiperactividad y agresión) y la internalización de conductas (depresión y ansiedad). Se midieron las concentraciones de BPA urinarias durante el embarazo y el parto. Las concentraciones de BPA en las muestras tomadas aproximadamente a las 16 semanas de gestación se asociaron positivamente con exteriorización de conductas en los niños, siendo el efecto más patente en las niñas. Sin embargo, los autores no observaron asociaciones entre las concentraciones de BPA urinarias y depresión o ansiedad.

En otro estudio, Braun y colaboradores (Braun *et al.*, 2011) realizaron un estudio donde se analizaban los datos de 244 madres y sus hijos hasta la edad de 3 años en el área de Cincinnati, Ohio (noreste de EE.UU.). Las muestras de orina fueron analizadas entre las 16 y las 26 semanas de embarazo y el parto. La orina de los niños fue examinada a la edad de 1, 2 y 3 años. El bisfenol A se detectó en el 85% de las muestras de orina de las madres y el 96% de los niños. El estudio concluía que cuanto mayor era la tasa de este componente químico durante el embarazo, mayor era el riesgo de problemas de conducta de las niñas a la edad de 3 años, basado en cuestionarios completados por los padres sobre la conducta de sus hijos. En el útero, las niñas son más vulnerables a la exposición al bisfenol A, causando un patrón de comportamiento hiperactivo. Esta correlación no se ha demostrado con respecto a los niños, el estudio no reveló ningún vínculo entre la presencia de bisfenol A en la orina de los niños y su comportamiento futuro. Ninguno de los niños tenían un comportamiento clínico anormal, pero algunos de ellos tenían más problemas de conducta que los demás. El estudio indica que las mayores concentraciones de

bisfenol A durante el embarazo se asocian con un comportamiento más agresivo, ansiedad, depresión e hiperactividad, con la inhibición y el control emocional inferior entre las niñas. Este estudio parece confirmar estudios previos que sugieren un vínculo entre la exposición al bisfenol A durante el embarazo y el comportamiento del niño, pero es el primero en demostrar que el período en el útero es el momento crítico en el que el bisfenol A puede producir efectos alteradores.

- Cáncer

La exposición intrauterina a bisfenol A se ha asociado con la aparición de cáncer de mama (Markey *et al.*, 2001; Muñoz-de-Toro *et al.*, 2005; Murray *et al.*, 2007), próstata, ovario y testículo (Koifma *et al.*, 2002). La evidencia más convincente que relaciona el riesgo de cáncer de mama con la exposición a disruptores endocrinos, la presenta la administración de DES (dietilestilbestrol) como antiabortivo, en mujeres embarazadas. Como consecuencia de esta exposición, las hijas de estas mujeres presentaron mayor incidencia de adenocarcinoma en vagina y cérvix (Greenberg *et al.*, 1984) y un incremento del 35% en cáncer de mama (Colborn *et al.*, 1993). Por otra parte y según un grupo de investigadores, la exposición repetida a compuestos con actividad estrogénica (desde exposición a dosis baja de bisfenol A hasta preparados terapéuticos a base de estradiol), durante el periodo crítico postnatal en animales de experimentación, produce un incremento de la incidencia y la susceptibilidad a transformaciones neoplásicas de la glándula prostática en la edad adulta (Prins *et al.*, 2007). El resultado final conducía a una manifestación patológica en la próstata en los animales adultos, que progresaba a lesiones neoplásicas con la edad.

Los estudios sobre la toxicidad de BADGE y sus derivados (Terasaki *et al.*, 2006; Suárez *et al.*, 2000; Sueiro *et al.*, 2001; Nakazawa *et al.*, 2002) han demostrado que la toxicidad de BADGE era mayor que la de BADGE.H₂O y BADGE.2H₂O. En cuanto al BADGE.2HCl, sus efectos genotóxicos son comparables a los obtenidos con BADGE.H₂O. El BADGE ha aumentado la proliferación de las células de cáncer de mama MCF7 (Olea *et al.*, 1996) y el BADGE 2H₂O y BADGE.2HCl han inducido a proliferación de células T47D (Nakazawa *et al.*, 2002; Terasaki *et al.*, 2006).

Ante el aumento en la incidencia de cáncer de mama en las mujeres coreanas entre los años 1983 y 2005, Yang y colaboradores decidieron realizar un estudio caso-control, para establecer la asociación potencial entre la exposición a BPA y la aparición de cáncer de mama. Los sujetos sometidos a estudio eran mujeres coreanas con cáncer de mama y un grupo control de mujeres del mismo grupo de edad, obteniéndose como resultado que las concentraciones medias de BPA en suero eran mayores en el grupo de casos frente al grupo control (Yang *et al.*, 2009).

Como se ha desarrollado anteriormente, se dispone de múltiples estudios que exponen la aparición de diversos efectos adversos debido a la exposición a muy bajas concentraciones de BPA, principalmente vía oral o subcutánea. En la Tabla nº99 se resumen dichos efectos.

Tabla nº99: Efectos causados por la exposición a bajas concentraciones de BPA, en experimentos con animales y repercusión en la aparición de enfermedad en los seres humanos (Vom Saal *et al.*, 2011; Ortega, 2011)

ESTUDIOS EN ANIMALES	ESTUDIOS EN PERSONAS
Aparato reproductor	
Uretra anormal / obstrucción Disminución en la cantidad de esperma Pubertad temprana en las hembras	Disminución de la calidad y cantidad del semen Hipospadias y/o criptorquidia
Enfermedad cardiovascular y trastornos metabólicos	
Incremento del peso corporal Incremento de la insulina y la glucosa Exposiciones prenatales están asociadas con incremento de adipocitos e incremento en la masa corporal de las crías	Incremento de obesidad Incremento de diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y alteraciones hepáticas
Cerebro y conducta	
Neurotóxico, estimula los receptores de estrógeno en el cerebro; las exposiciones prenatales llevan a cambios de comportamiento que incluyen hiperactividad, incremento de la agresividad y dificultades del aprendizaje	Incremento de ADHD (trastorno de déficit de atención e hiperactividad) Incremento de autismo
Cáncer	
Hiperplasia prostática y cáncer Hiperplasia de mama y cáncer	Incremento del cáncer de próstata Incremento del cáncer de mama

A continuación se recopila en una tabla los problemas ocasionados por el bisfenol A como producto que forma parte del material de acondicionamiento primario de medicamentos, con las referencias bibliográficas consultadas.

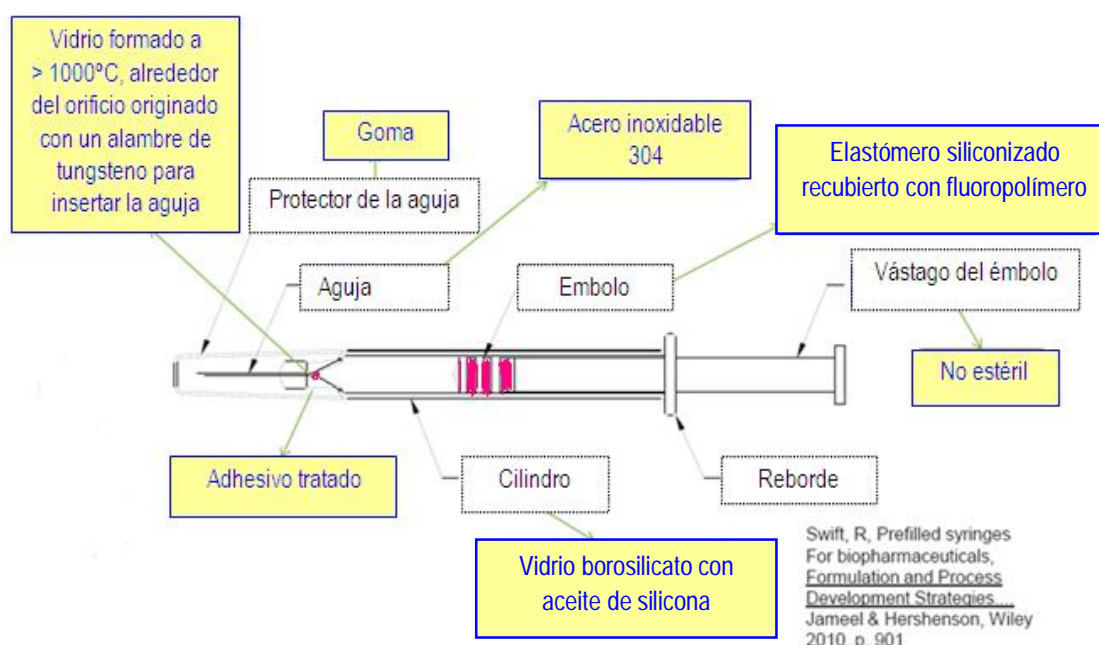
Tabla nº100: Problemas ocasionados por el bisfenol A

BISFENOL A	
Migración del Bisfenol A	Arbin <i>et al.</i> , 1986, Haverkamp <i>et al.</i> , 2008, Søbørg <i>et al.</i> , 2006, Søbørg <i>et al.</i> , 2007, Calafat <i>et al.</i> , 2009
Toxicidad del Bisfenol A	<u>Aparato reproductor</u> : Sharpe and Skakkebaek, 1993; Vidæff and Sever, 2005, Carlsen <i>et al.</i> , 1992, Li <i>et al.</i> , 2010; Li <i>et al.</i> , 2010a, Li <i>et al.</i> , 2010b, Hanaoka <i>et al.</i> , 2002, Hiroi <i>et al.</i> , 2004; Takeuchi <i>et al.</i> , 2004; Sugiura-Ogasawara <i>et al.</i> , 2005; Cobellis <i>et al.</i> , 2009, Galloway <i>et al.</i> , 2010; Meeker <i>et al.</i> , 2010; Meeker <i>et al.</i> , 2010', Mendiola <i>et al.</i> , 2010, Mok-Lin <i>et al.</i> , 2009, Itoh <i>et al.</i> , 2007, Wolff <i>et al.</i> , 2008, Wolff <i>et al.</i> , 2010
	<u>Enfermedad cardiovascular y trastornos metabólicos</u> : Lang <i>et al.</i> , 2008; Melzer <i>et al.</i> , 2010
	<u>Sistema nervioso central y modificaciones en la conducta</u> : Moriyama <i>et al.</i> , 2002, Braun <i>et al.</i> , 2009, Braun <i>et al.</i> , 2011
	<u>Cáncer</u> : Markey <i>et al.</i> , 2001; Muñoz-de-Toro <i>et al.</i> , 2005; Murray <i>et al.</i> , 2007, Koifma <i>et al.</i> , 2002, Greenberg <i>et al.</i> , 1984, Colborn <i>et al.</i> , 1993, Prins <i>et al.</i> , 2007, Terasaki <i>et al.</i> , 2006; Suárez <i>et al.</i> , 2000; Sueiro <i>et al.</i> , 2001; Nakazawa <i>et al.</i> , 2002, Olea <i>et al.</i> , 1996, Nakazawa <i>et al.</i> , 2002; Terasaki <i>et al.</i> , 2006, Yang <i>et al.</i> , 2009

JERINGAS PRECARGADAS

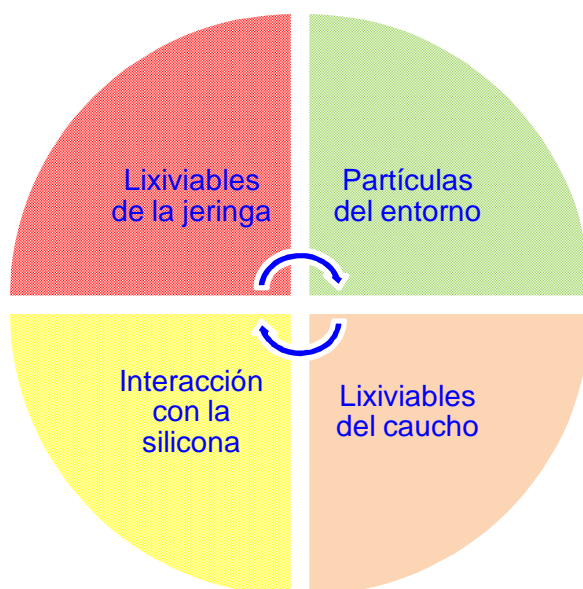
Es importante destacar las posibles interacciones surgidas del contacto de las jeringas precargadas con la preparación medicamentosa que alberga. Las jeringas precargadas, además de material de acondicionamiento, se consideran dispositivos de administración y su composición es bastante compleja y versátil. La jeringa puede ser de vidrio o de plástico y como cierre se usa un elastómero, por tanto se deben tener en cuenta todas las posibles interacciones descritas en los apartados de interacciones de envases de vidrio, plásticos y materiales elastómeros. Además de estos componentes, se utilizan lubricantes como el aceite de silicona para recubrir la superficie interna de la jeringa y así facilitar el movimiento del embolo; el aceite de silicona también se emplea en la aguja hipodérmica para facilitar el movimiento a través de la piel durante la inyección subcutánea (Wakankar *et al.*, 2010).

Figura nº108: Componentes de la jeringa precargada (Akers, 2011)



En la Figura nº109, se exponen las principales causas que pueden alterar la calidad de la preparación medicamentosa en la que se emplea una jeringa precargada como material de acondicionamiento: partículas ambientales que pueden penetrar a través de las jeringas de plástico, lixiviables de los propios materiales de la jeringa, lixiviables de los cierres de goma y la posible interacción con el aceite de silicona (Schönknecht, 2006)

Figura nº109: Factores que pueden alterar la calidad de una preparación medicamentosa acondicionada en jeringa precargada.

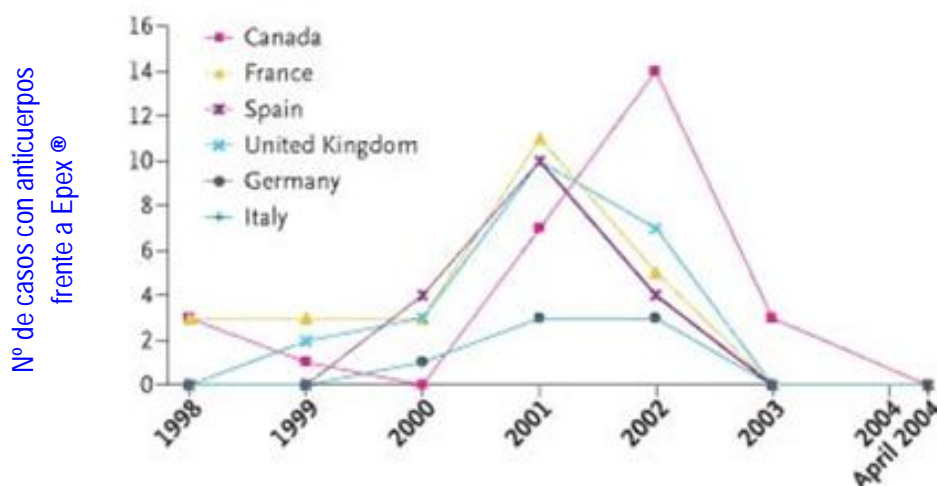


Como ejemplo de medicamento acondicionado en jeringa precargada y con problemas descritos de interacción con el envase, se va a desarrollar el caso del Eprex® (Epoetina alfa humana). Desde su introducción en 1988, la eritropoyetina recombinante humana (Epoetina), ha sido el tratamiento estándar para pacientes con anemia debida a insuficiencia renal crónica. Desde 1998 hasta 2004, casi 200 de estas personas tratadas con Epoetina desarrollaron anticuerpos frente a Epoetina, desencadenando aplasia pura de glóbulos rojos (PRCA) que se presenta como un síndrome de anemia asociada con un recuento de reticulocitos bajo, una ausencia de eritroblastos en la médula ósea, resistencia a la terapia con Epoetina y formación de anticuerpos contra eritropoyetina (Bennett *et al.*, 2004). La mayoría de estos pacientes estaban siendo tratados con Eprex® (Bennett *et al.*, 2005).

Bennett y colaboradores examinaron los informes de los casos de PRCA asociados con el uso de Epoetina α , recibidos por la FDA entre enero de 1988 y abril de 2004. Además, se obtuvieron datos del fabricante acerca de Epoetina β . Confirmando los datos oficiales de Johnson & Johnson, el número de casos denunciados asociados a Eprex® alcanzó su pico entre 2001 y 2002 y comenzó a disminuir a partir de entonces. En casi todos los casos, los pacientes habían recibido Epoetina administrada por vía subcutánea. Curiosamente, casi la mitad de los casos se presentaron en Francia, Canadá, España y el Reino Unido. Por el contrario, se

registraron sólo 14 casos en Alemania e Italia. En la Figura nº110 se muestran los casos presentados de PRCA en distintos países y diferentes años.

Figura nº110: Casos de anticuerpos frente a Eprex®, asociados con PRCA, recopilados por la FDA entre enero de 1998 y abril de 2004 (Bennett *et al.*, 2004).



En 2002, las autoridades sanitarias de Francia, Alemania, Italia, España y el Reino Unido deciden considerar contraindicada la administración subcutánea de Eprex® para el tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica recomendando la administración intravenosa. Los datos revisados incluyen la fecha de presentación del caso de PRCA y país donde se presentaba, edad y sexo del paciente, la causa de la anemia y la información relacionada con la enfermedad renal crónica del paciente, incluyendo el uso de la diálisis, fechas de iniciación y cese del uso de Epoetina, la vía de administración y dosis. La mayoría de los pacientes eran varones y fueron sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal, casi todos tenían la enfermedad renal crónica, y casi todos habían recibido Epoetina administrada por vía subcutánea. La duración media del tratamiento con Epoetina antes de que diagnosticaran PRCA fue 9,1 meses para pacientes que recibían Eprex®, 24,8 meses para pacientes que recibían Epogen® y 18,0 meses para los pacientes que recibían Neorecormon®. Según los informes, las manifestaciones clínicas del síndrome PRCA asociado a Epoetina fueron graves. Su aparición se caracterizó por la rápida disminución de los niveles de hemoglobina en los pacientes que recibieron inyecciones subcutáneas de Epoetina. En ausencia de tratamiento inmunosupresor, persiste la presencia de anticuerpos y los pacientes requieren frecuentes transfusiones sanguíneas. La mayoría de los pacientes responden al tratamiento con corticoides, ciclofosfamida o ciclosporina (Bennett *et al.*, 2004).

En otro artículo, Locatelli y colaboradores, analizan las posibles factores que podrían contribuir al aumento de la inmunogenicidad tras la administración de Eprex®, para ello se estudian las características de los pacientes en los que aparece la inmunidad, la vía de administración empleada, la estructura molecular de las diferentes

ESAs, la formulación y posterior procesamiento del fármaco y la manipulación y conservación de las preparaciones medicamentosas (Locatelli *et al.*, 2003).

Características de los pacientes: Excepto para 2 pacientes con síndrome mielodisplásico (Rossert *et al.*, 2004) y a pesar del uso frecuente de Epoetina en la unidad de Oncología, los casos de PRCA presentados por la administración del medicamento, estaban todos asociados a pacientes con insuficiencia renal crónica (CKD). Los pacientes con cáncer son probablemente menos propensos a desarrollar una respuesta inmune debido a la reducción en la inmunocompetencia, el tratamiento propio de la enfermedad y una menor duración de la exposición al medicamento. Además de CKD, no se ha asociado otra característica clínica al mayor riesgo de desarrollar PRCA. No se encontró correlación con la causa de la insuficiencia renal, edad o sexo. En general, los pacientes que reciben un determinado medicamento durante más tiempo pueden ser más propensos a desarrollar una respuesta inmunitaria. Sin embargo, la duración media del tratamiento antes del diagnóstico de la PRCA es muy variable, oscila desde 1 mes a 5 años (Gershon *et al.*, 2002).

Vía de administración: Es más probable que la vía subcutánea desencadene procesos de inmunogenicidad que la intravenosa porque la piel tiene un sistema inmunológico altamente desarrollado. En la piel, diversos tipos de células contribuyen a la presentación de antígeno y respuesta inmune; la exposición prolongada de esas células a Epoetina tras la administración subcutánea, posiblemente podría aumentar la inmunogenicidad (Weber *et al.*, 2002). La vía subcutánea también aumenta la posibilidad de autoadministración, haciendo más común el almacenamiento en casa y por tanto el posible aumento en el riesgo de conservación o uso inadecuado de la preparación medicamentosa. A partir de diciembre de 2002, las autoridades sanitarias exponen la contraindicación del uso subcutáneo de Eporex® en pacientes con CKD en Europa. Tras poner en marcha este cambio en la vía de administración, se observó una marcada disminución en la incidencia de nuevos casos de PRCA, desde 2003, lo que sugiere que la vía de administración desempeña un papel importante en la mayor inmunogenicidad con Epoetina. Sin embargo, esta explicación no puede considerarse la única respuesta, dado que la incidencia de la PRCA tras la administración subcutánea de ESAs distintas a Eporex® ha permanecido invariable durante los años intermedios (Locatelli *et al.*, 2007).

Estructura molecular de diferentes Epoetinas (ESAs): La Epoetina es un fármaco agente estimulador de la eritropoyesis, se trata de la versión sintética (recombinante) de la eritropoyetina (EPO), hormona natural humana producida por los riñones. Las dos primeras versiones del fármaco fueron la epoetina alfa y epoetina beta cuya composición de aminoácidos es igual a la EPO, pero difieren ligeramente en su contenido en hidratos de carbono. Esa diferencia apenas puede repercutir en una inmunogenicidad diferente (Storring *et al.*, 1998; Sikole *et al.*, 2002).

Formulación y posterior procesamiento del fármaco: La eritropoyetina recombinante es poco soluble en agua, por tanto son necesarios excipientes para mejorar su dispersión o evitar precipitaciones una vez que la solución es mezclada con agua. Los excipientes varían de un ESA a otro, explicando posiblemente los diferentes

grados de inmunogenicidad. En 1998, se cambió la formulación de Eprex®, debido a las preocupaciones europeas sobre la posibilidad de que la seroalbúmina humana (HSA) pudiera transmitir la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob también conocida como enfermedad de las “vacas locas”, en esta nueva formulación se sustituye este componente por polisorbato 80 y glicina (Bennett *et al.*, 2005). Desde su registro en 1990, la Epoetina beta contiene polisorbato 20, Darbepoyetina alfa contiene polisorbato 80, pero en una menor concentración que en Eprex®. Los polisorbatos son una mezcla heterogénea de ésteres parciales de ácidos grasos con el sorbitol y sus anhídridos, copolimerizados aproximadamente con 20 moles de óxido de etileno por cada molécula de sorbitol y de anhídridos de sorbitol. Comúnmente se utilizan como emulsionantes, estabilizantes y solubilizantes en productos farmacéuticos, cosméticos y alimentos. Al igual que otros tensioactivos, los polisorbatos tienden a formar micelas después de haber alcanzado una concentración crítica dada en la solución. A partir del dato que Eprex® contiene una concentración de polisorbato 80 (0,03% peso: volumen) muy por encima de su concentración crítica micelar (CMC), y que sin embargo Epoetina beta contiene una concentración de polisorbato 20 sólo ligeramente por encima de la CMC (0,01% peso: volumen), Hermeling y colaboradores (Hermeling *et al.*, 2003) propusieron la hipótesis que las micelas podrían ser un “punto de captura” para los oligómeros o monómeros de eritropoyetina. El fabricante expuso que la mayor inmunogenicidad de Eprex® puede ser causada por una interacción entre los tapones de caucho sin recubrir, que se usaban anteriormente en jeringas precargadas de Eprex®, y el polisorbato 80 (www.jnjpharmarnd.com/). La interacción se desarrollaba en presencia de compuestos orgánicos denominados lixiviables que podrían actuar como adyuvantes; su concentración en las jeringas es variable y se incrementa con el tiempo y la exposición al calor (Sharma *et al.*, 2004). Como medida de precaución, Johnson & Johnson retiró las jeringas precargadas con tapones de caucho sin revestir en julio de 2003 y en su lugar introdujo tapones recubiertos con teflón en todas las jeringas precargadas, impidiendo la interacción con el estabilizador. Los lixiviables no están presentes en otros productos de Epoetina, ya que las preparaciones se acondicionan en jeringas con tapones recubiertos.

Manipulación y conservación de las preparaciones medicamentosas: La formulación de Epoetina alfa sin HSA, puede ser más susceptible a la desnaturalización o formación de agregados bajo condiciones de estrés, lo que repercute en una mayor posibilidad de producir inmunogenicidad. Estas condiciones de estrés incluyen cambios drásticos en la temperatura, la exposición prolongada a la luz y agitación excesiva del vial o jeringa. Por lo tanto, la manipulación inadecuada y la conservación de la preparación medicamentosa han desempeñado un papel importante en el aumento de la PRCA. En Francia, que tenía una de las mayores tasas de presentación de casos, el paciente debe ir a la farmacia en persona para obtener el producto, creando un mayor riesgo de interrupciones en la cadena del frío. En Alemania e Italia, donde el número de casos PRCA fue menor, el personal sanitario es el que de manera rutinaria administra la Epoetina. Después de julio de 2002, el fabricante estableció unos controles más estrictos para minimizar la exposición a altas temperaturas durante la fabricación y transporte. En particular, se hizo hincapié en que Eprex® debe mantenerse siempre entre 2°C y 8°C, desde la fabricación hasta el momento de su uso por el paciente (Locatelli *et al.*, 2007).

Aún no están bien definidos los posibles mecanismos por los cuales el cambio en la formulación de Eprex® podría aumentar la inmunogenicidad de la preparación medicamentosa. Por un lado, se ha propuesto la hipótesis de que el polisorbato 80 puede provocar la formación de micelas conteniendo Epoetina y por otro lado, la aparición de lixiviados por contacto entre polisorbato 80 y los tapones de caucho sin revestir de jeringas precargadas, que puedan actuar como un coadyuvante a la reacción inmunitaria. La nueva formulación sin HSA también puede ser más susceptible a la desnaturalización o formación de agregados debido a condiciones de estrés, condiciones producidas debido a una inadecuada manipulación o almacenamiento. A partir de 2003, el número de casos denunciados de PRCA disminuyó drásticamente. Este cambio puede deberse al cambio en la vía de administración, mantenimiento de la cadena de frío del producto, o eliminación de los tapones de caucho sin revestir de las jeringas. Sin embargo, es difícil discriminar la relación causa y efecto de una sola acción, dado que cuentan con una cronología similar y el PRCA se desarrolla después de un periodo relativamente largo de exposición. El polisorbato 80, que ha sido una hipótesis para favorecer la formación de la micela, aún está presente en la formulación de Eprex® (Locatelli *et al.*, 2007).

Boven y colaboradores publicaron un artículo en el que pusieron de manifiesto que la aparición de compuestos orgánicos, procedentes de la lixiviación de tapones de caucho sin recubrir de las jeringas, debido a la interacción con polisorbato 80, era la causa más probable del aumento en la inmunogenicidad. Esta evidencia incluye la observación de que tales compuestos no están presentes en jeringas con tapones de caucho (FluroTec®) recubiertos con resina de flúor o frascos que contienen la formulación de polisorbato 80, en los preparados que contengan seroalbúmina humana (HSA), o en otros productos de Epoetina con tapones de caucho recubiertos. Se realizaron investigaciones técnicas y clínicas para identificar la causa de la mayor inmunogenicidad de Eprex®. La investigación técnica se centró en la fabricación y almacenamiento de epoetina y en las características químicas y biológicas de la sustancia a granel y el producto terminado. La investigación clínica se centró en los pacientes, la vía de administración y el tipo de producto de epoetina utilizado (Boven *et al.*, 2005).

Respecto a los cambios estructurales se desarrollaron 10 métodos nuevos de análisis con mayor sensibilidad, para investigar posibles cambios en la estructura de epoetina que pudieran alterar su inmunogenicidad. No se detectaron cambios significativos en la deaminación, oxidación de metionina o en el contenido de agregados.

El aceite de silicona, se utiliza para lubricar las jeringas de Eprex® tanto si están formuladas con polisorbato 80, polisorbato 20 o HSA. La cantidad de aceite de silicona es variable y relativamente alta. Sin embargo, es el mismo para todas las jeringas de Eprex®, independientemente de la formulación y el uso de tapones de caucho revestido o sin revestir. La cantidad de aceite de silicona empleado es mayor para Eprex®, menor en el caso de epoetina β (NeoRecormon®) e intermedio para darbepoyetina (Aranesp®, Amgen®), así que no hay correlación entre el nivel de aceite de silicona y la incidencia de la PRCA. La potencial acción adyuvante de la silicona es aún discutible. Hay evidencia en la literatura de que los geles de silicona

pueden producir reacciones inmunes en animales de experimentación, aunque el gel de silicona no parece ser inmunógeno por sí mismo. La capacidad adyuvante del aceite de silicona parece ser significativamente menor que los geles de silicona y dependen de su peso molecular. El proceso de siliconización y tipo de aceite de silicona utilizado en las jeringas Eprex® se definieron en 1994, cuando se introdujeron las jeringas, y no ha cambiado desde entonces, por tanto no hay ninguna correlación temporal entre el uso de aceite de silicona y el aumento de la incidencia de PRCA asociado a epoetina, además el aceite de silicona no aumentó la respuesta inmune a la epoetina alfa en ratones. Por otra parte, se ha utilizado el mismo proceso de siliconización para las jeringas formuladas con HSA, las jeringas con polisorbato 80 con tapones de caucho sin revestir y con polisorbato 80 formulado con tapones de caucho revestido. De éstos sólo las jeringas con polisorbato 80 formulado con tapones de caucho sin revestir demostraron un incremento en la PRCA, indicando que el aceite de silicona, por sí mismo, no es la causa de la PRCA.

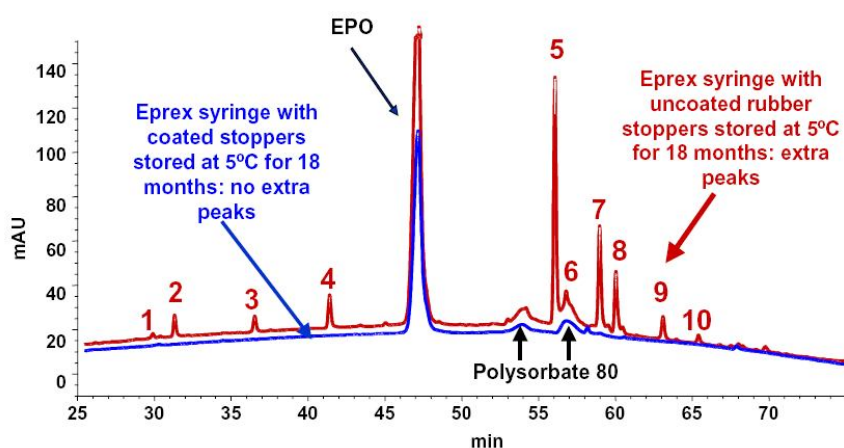
El polisorbato 80 se introdujo como estabilizador en la formulación de Eprex® en 1998, sustituyendo al HSA, por lo tanto existe una correlación temporal con el aumento de la incidencia de PRCA asociado a epoetina. Su concentración en Eprex® es relativamente alta (0,03% polisorbato 80) en comparación con las concentraciones de polisorbato en otros productos de epoetina como darbepoyetina (0,005% polisorbato 80) y epoetina β (0,01% polisorbato 20), y se puede esperar la formación de micelas en las jeringas precargadas. Se ha descrito que la epoetina alfa se asocia con las micelas del polisorbato 80, lo que origina una estructura que es parecida a la de los virus como para poder inducir el desarrollo de anticuerpos anti-eritropoyetina. Epoetina β no parece asociarse con las micelas de polisorbato 20. Las investigaciones mediante la dispersión de luz, sin embargo, indicaron que la epoetina no forma estructuras macromoleculares con micelas de polisorbato 80 (Sharma *et al.*, 2004), debido a que las micelas de polisorbato 80 son muy inestables y se disipan en segundos tras dilución. La ultracentrifugación analítica ha confirmado que ni el polisorbato 20 ni el polisorbato 80 forman estructuras micelares recubiertas de darbepoyetina o epoetina (Kerwin *et al.*, 2004).

En ratones, el polisorbato 80 en concentraciones de hasta 10 veces las presentes en las formulaciones comerciales de epoetina α no aumentó la inmunogenicidad de epoetina (Sharma *et al.*, 2004). En un estudio comparativo de polisorbato 20 y 80, ninguno de estos compuestos en un amplio intervalo de concentraciones aumentó la respuesta de anticuerpos en ratones tratados con epoetina α y adyuvante de Freund's incompleto. Así, a pesar de la correlación temporal entre la aparición de PRCA y las diferencias en las formulaciones de otros productos de epoetina, no existe evidencia de que el polisorbato 80, por sí mismo, aumente la inmunogenicidad de epoetina alfa.

Al analizar por cromatografía líquida de alta resolución los lixiviables de los tapones de caucho se observan al menos 10 picos no péptidos en Eprex® formulado con polisorbato 80 en jeringas con tapones de caucho sin revestir en comparación con los tapones de caucho revestido (Figura nº111). Nueve de los picos se han identificado y corresponden a posibles derivados de un agente de carga utilizado en la

fabricación de los tapones de caucho (Sharma *et al.*, 2004). La cantidad total de estos compuestos presentes en Eprex® aumenta con el tiempo de almacenamiento de las jeringas, siendo temperaturas por encima de 4°C determinantes en la aparición de estos componentes.

Figura nº111: Cromatograma de una formulación de Eprex® con polisorbato 80 almacenada durante 18 meses en la jeringa precargada con cierre de goma no recubierto (curva superior de color rojo) y almacenada en jeringa precargada con cierre recubierto (curva inferior de color azul) (Sharma *et al.*, 2004).



EPO= Eritropoyetina

Se sabe que los polisorbatos y otros tensioactivos no iónicos pueden facilitar la cesión de elementos desde el material de plástico (Jenke, 2002), y es más probable que los picos adicionales sean lixiviables de los tapones de caucho sin revestir. Apoyando esta hipótesis, cabe destacar que los lixiviables no estaban presentes en jeringas con la misma formulación pero con tapones recubiertos de resina de flúor (FluroTec®, Daikyo Seiko), en Eprex® formulado con HSA o en otros productos de Epoetina (Tabla nº101).

Tabla nº101: Relación entre la presencia de lixiviables y el tipo de estabilizante y cierres.

Producto	Formulación con polisorbato	Cierre caucho	Presencia de lixiviables
Jeringas Eprex®	Si (polisorbato 80)	Sin recubrir ^a	Si ^b
Jeringas Eprex®	Si (polisorbato 80)	Recubierto	No
Jeringas Eprex® (formulación HSA)	No	Sin recubrir	No
Jeringa Darbepoetina	Si (polisorbato 80)	Recubierto	No
Jeringa β-epoetina	Si (polisorbato 20)	Recubierto	No

a Antes de abril de 2003; ahora todos los cierres están recubiertos.

b La presencia de lixiviables depende de la antigüedad de esas jeringas, las cantidad aumentan con el tiempo. HAS = human serum albumin.

Aunque los tapones de caucho formaban parte de las jeringas Eprex® para la administración subcutánea, desde que se inició su utilización la sustitución de HSA por polisorbato 80 repercutió en un cambio en la lixiviación de compuestos potencialmente inmunogénicos provenientes de los tapones de caucho sin revestir. La Epoetina beta y darbepoyetina en jeringas precargadas, fueron introducidas después de los de la epoetina alfa y ya incorporaban tapones recubiertos. En consecuencia no se detectaba la presencia de lixiviables.

Los mismos autores, Boven y colaboradores, publicaron otro artículo en el que se describía la investigación que llevaron a cabo para evaluar si la incidencia de PRCA tras la administración de Eprex® que contenía lixiviables era mayor que si se usaba el producto sin lixiviables. Los casos de aparición de anticuerpos se clasificaron acorde con la indicación, la forma del producto, y la vía de administración. En todos los casos se usaron las jeringuillas que contenían la formulación con polisorbato 80 como estabilizante y tapones no recubiertos; la vía de administración utilizada fue la vía subcutánea. Como resultado obtuvieron que entre el año 2001 y 2003, la tasa de incidencia para los pacientes con la exposición por vía subcutánea de Eprex® en jeringas precargadas con polisorbato 80 y tapones de goma no recubiertos (presencia de lixiviables) fue 4,61/10.000 pacientes-año en comparación con 0.26/10.000 pacientes-año para las jeringas con tapones recubiertos (ausencia de lixiviables). Los datos epidemiológicos, junto con los datos químicos e inmunológicos, apoyan la hipótesis de que los lixiviables de los tapones de goma no recubiertos de las jeringas provocaron el aumento en la incidencia de PRCA asociada a Eprex®. En abril de 2003, se reemplazó la distribución de jeringas precargadas de Eprex® con tapones sin recubrir, por jeringas con cierres recubiertos con fluororesinas que proporcionan una barrera que minimiza la interacción entre la preparación medicamentosa y el cierre y previene la extracción de componentes orgánicos. Estas jeringas con cierres recubiertos no ceden lixiviables y no aumenta la incidencia de PRCA (Boven *et al.*, 2005').

SISTEMAS PERSONALIZADOS DE DOSIFICACION (SPD)

Un tipo muy característico y específico de blíster es el empleado en los llamados Sistemas Personalizados de Dosificación. Este tipo peculiar de acondicionamiento de medicamentos está descrito en la USP. En el mercado actual existen diferentes dispositivos de ayuda al cumplimiento terapéutico, los más sofisticados están orientados a facilitar la administración de regímenes terapéuticos más complejos (pacientes polimedicados, terapias en días alternos, etc.). Su filosofía es que el paciente reciba rutinariamente los medicamentos necesarios desde su farmacia, debidamente preparados, en el momento adecuado y con el fin de obtener un cumplimiento posológico óptimo. Consiste fundamentalmente en que el paciente, una vez adquiridos los medicamentos, los entrega al farmacéutico para que los coloque ordenadamente en un envase de tipo blíster, según la prescripción del médico, procediéndose después a cerrar el envase herméticamente. De esta manera quedan situados todos los medicamentos en los diferentes compartimentos en función del día de la semana y la hora de toma, y el paciente sólo extrae de él los que tiene que tomar en un momento determinado.

La SEFH. (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria) entiende el Reenvasado de Medicamentos como *“el procedimiento por el cual se envasa un medicamento para que pueda ser administrado al paciente a la dosis prescrita por el médico, permitiendo una fácil y completa identificación, sin necesidad de manipulaciones”*. La aplicación de este sistema responde al espíritu de la Ley 19/1998, de 25 de noviembre de Ordenación y Atención Farmacéutica de la Comunidad de Madrid, que presenta un modelo en atención farmacéutica que remarca el tema del tratamiento de los medicamentos (www.sefh.es/).

Según contempla la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, artículo 19.8, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá autorizar, en las condiciones reglamentariamente establecidas, la dispensación de unidades concretas de medicamentos, con fines de atención a pacientes determinados cuya situación clínica y duración del tratamiento lo requiera. Estas unidades podrán dispensarse a partir del fraccionamiento de un envase de un medicamento autorizado e inscrito, respetando la

integridad del acondicionamiento primario, excepto cuando, en el marco de proyectos o programas autorizados por la mencionada Agencia, sea procedente su reacondicionamiento protocolizado y garantizando las condiciones de conservación del medicamento, así como la información al paciente. Posteriormente, el Real Decreto-ley 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del Sistema Nacional de Salud, en el Artículo 1 punto 5 modifica el apartado 1 del artículo 84 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios que tendrá la siguiente redacción: *“En las oficinas de farmacia, los farmacéuticos, como responsables de la dispensación de medicamentos a los ciudadanos, velarán por el cumplimiento de las pautas establecidas por el médico responsable del paciente en la prescripción, y cooperarán con él en el seguimiento del tratamiento a través de los procedimientos de atención farmacéutica, contribuyendo a asegurar su eficacia y seguridad. Asimismo participarán en la realización del conjunto de actividades destinadas a la utilización racional de los medicamentos, en particular a través de la dispensación informada al paciente. Una vez dispensado el medicamento podrán facilitar sistemas personalizados de dosificación a los pacientes que lo soliciten, en orden a mejorar el cumplimiento terapéutico, en los tratamientos y con las condiciones y requisitos que establezcan las administraciones sanitarias competentes”*.

De este modo, se abre la posibilidad para la farmacia de ofrecer a los ciudadanos un servicio que mejore la adherencia a su tratamiento. El programa SPD es positivamente valorado por el paciente, sus familiares y la propia Administración, conscientes de que es un servicio de calidad ofrecido por profesionales de la salud, con la tranquilidad y seguridad que ello conlleva.

Otra de las principales cuestiones por resolver está relacionada con la financiación del SPD. Si bien es verdad que, por el momento no existe ninguna ayuda específica para este servicio (salvo en la Comunidad Autónoma Vasca), con la modificación del Decreto-Ley cada administración debe clarificar si colaborará con las farmacias en la financiación del SPD. Por lo tanto, sólo queda esperar a que se pronuncien al respecto. En cuanto al cobro al paciente, está en mano de cada oficina de farmacia decidir si ofrecerá el servicio de manera gratuita o previo pago, pero según un estudio del Consejo Catalán de COF los SPD son rentables si se cobran más de 19,85 euros por paciente y mes (Rius *et al.*, 2013)

Poner en marcha un programa de estas características exige garantías de que el medicamento seguirá siendo seguro, estable y eficaz tras su reenvasado, para lo cual es esencial apoyarse en dos elementos fundamentales: reacondicionamiento del medicamento de acuerdo a procedimientos normalizados de trabajo (PNT) y exigir a los proveedores del material las máximas garantías de calidad.

The Royal Pharmaceutical Society's Guidelines hace entre otras las siguientes recomendaciones (www.rpharms.com/):

- Estos dispositivos deben conservarse a la temperatura ambiente antes y después del llenado.

- Hasta que no se valide una fecha, los medicamentos reenvasados no deben permanecer en estos dispositivos por un período superior a ocho semanas según indican las recomendaciones de The Royal Pharmaceutical Society's Guidelines así como la USP que a su vez establece que los medicamentos reenvasados deberán consumirse antes de un periodo no superior a 60 días desde su fecha de preparación y que en ningún caso deberá excederse la fecha de caducidad que el fabricante indique.
- No deberían reenvasarse los comprimidos y cápsulas que no puedan ser identificados y distinguidos de los demás a no ser que el etiquetado de los dispositivos permita su identificación.
- Después del llenado los dispositivos deben mantenerse en lugar fresco y seco y protegidos de la luz.

Este tipo de acondicionamiento de medicamentos es muy útil para pacientes con posologías complicadas, pacientes polimedicados, tratamientos en los que el fracaso posológico puede dar lugar a una urgencia médica y en casos en que se constata la incapacidad del paciente para cumplir el tratamiento.

Ventajas de los SPD

Facilita el cumplimiento terapéutico por parte del paciente, reduce los errores en la toma de medicamentos, evita los problemas de manipulación y conservación, posibilita la unificación del control, almacenamiento y administración del medicamento en un solo elemento, el sistema personalizado de dosificación. Por otra parte evita problemas de confusión y / o intoxicación involuntaria, además de suponer un ahorro económico derivado de la mejor utilización de los medicamentos.

Inconvenientes de los SPD

El principal inconveniente es que el medicamento se saca de su envase original y es reenvasado. Algunos estudios demuestran que la información disponible en prospectos y fichas técnicas no permite conocer ni a los ciudadanos ni a los profesionales farmacéuticos las condiciones de conservación propias de cada especialidad farmacéutica a la hora de poder reenvasarlas.

Tabla nº102: Distribución del número de especialidades para las que no se ha obtenido información en cuanto a condiciones de conservación de las mismas (Fajardo *et al.*, 2001).

	Cartas laboratorios	Prospectos	F. Técnicas
Ausencia de información	107 (72,3%)	70 (56,4%)	35 (41%)
Información ambigua	0	42 (33,9%)	41 (48,2%)
Total recibidos	148	124	85

Tabla nº103: Distribución del número de especialidades farmacéuticas que incluyen información de la luz, en la carta de respuesta del laboratorio, prospecto y ficha técnica (Fajardo *et al.*, 2001).

Luz	Cartas laboratorios	Prospectos	F. Técnicas
Si afecta	3 (2,02%)	9 (7,26%)	12 (14,12%)
No afecta	2 (1,35%)	9 (7,26%)	14 (16,4%)
No hay información	143 (96,62%)	106 (85,48%)	59 (69,41%)
Total recibidos	148	124	85

Tabla nº104: Distribución del número de especialidades farmacéuticas que incluyen información de la humedad, en la carta de respuesta del laboratorio, prospecto y ficha técnica (Fajardo *et al.*, 2001).

Humedad	Cartas laboratorios	Prospectos	F. Técnicas
Si afecta	16 (10,81%)	26 (21%)	31 (36,47%)
No afecta	1 (0,67%)	9 (7,26%)	14 (16,47%)
No hay información	131 (88,51%)	89 (71,77%)	40 (47,06%)
Total recibidos	148	124	85

Tabla nº105: Distribución del número de especialidades farmacéuticas que incluyen información de la temperatura, en la carta de respuesta del laboratorio, prospecto y ficha técnica (Fajardo *et al.*, 2001).

Temperatura	Cartas laboratorios	Prospectos	F. Técnicas
No hay información	142 (95,94%)	101 (81,45%)	45 (52,94%)
Tª máxima	4 (2,70%)	11 (8,87%)	21 (24,70%)
Tª mínima	0	0	0
Rango de Tª	0	3 (2,42%)	5 (5,88%)
No afecta	2 (1,35%)	9 (7,26%)	14 (16,47%)
Total recibidos	148	124	85

Sólo el 13% advierten de la responsabilidad inherente a la modificación de los materiales de acondicionamiento originales. Los datos obtenidos revelan que las condiciones de luz a las que se debe conservar el fármaco en cuestión, son las más descuidadas por los laboratorios. En lo referente a las condiciones de temperatura, más de la mitad de las fichas técnicas analizadas, carecen de información al respecto, cifra que se eleva hasta el 81% en el caso de los prospectos y hasta el 96% en las cartas de laboratorios. Donde hay más información, aunque también escasa, es en lo relativo a las condiciones de humedad.

Tipos fundamentales de SPD (Pérez-Montero, 2008)

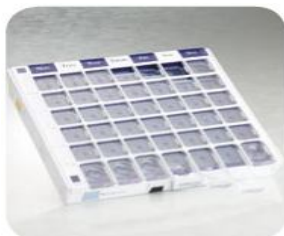
1. Sistemas en casetes (reutilizables)

En los sistemas reutilizables, los medicamentos que se deben administrar en un determinado momento, están introducidos en un compartimento del que se pueden extraer bien perforando la lámina protectora y volcando el casete, bien deslizando la parte de la tapa correspondiente a esa administración (sistema Nomad®), o quedan al descubierto en el momento de la administración gracias a un avisador electrónico que hace rodar un recipiente que contiene los compartimentos (sistema Careousel®).

1. a. Sistema Nomad®

Se basa en un cartucho manejable que facilita la administración de medicamentos. Está diseñado para contener todas los comprimidos y cápsulas para una semana separados en compartimentos individuales de hasta 6 dosis durante 7 días a la semana (6x7 compartimentos). Los días y las horas de cada dosis están marcados mediante etiquetas. A la hora correspondiente la parte deslizante de la tapa se abre, se perfora el precinto interno y los medicamentos se depositan en un contenedor para ser tomados por el paciente. La tapa transparente del cartucho permite comprobar fácilmente si se ha tomado o no la dosis así como la identificación de los medicamentos. Los comprimidos y cápsulas contenidas en el cartucho figuran en el registro de medicación en la parte posterior. Esto da una idea clara y completa de la forma, color y código para una identificación rápida y sencilla. Este registro contiene información sobre el paciente: domicilio, médico y medicación; además de un código de puntos de colores para indicar otras medicaciones como líquidos o pomadas, no contenidas en el cartucho. El sistema de puntos de colores se encuentra también en el lateral del cartucho, donde además consta la fotografía del paciente y su dirección (Figura nº112).

Figura nº112: Sistema Nomad®.



1. b. Sistema Medipack® (Bayvit)

Es un contenedor de cartón con 21 cajitas para la distribución de la medicación en los 7 días de la semana, los cuales se pueden diferenciar por colores. A cada día de la semana le corresponden tres cajitas del mismo color y cada una lleva impreso el pictograma de la hora de la administración: desayuno, comida y cena. Estas cajitas disponen de una pestaña de fácil apertura para que se puedan abrir con un solo dedo. En la parte exterior se debe escribir el nombre del paciente y los datos de la farmacia y en la parte interior el nombre de los medicamentos y las horas de las tomas. Se dispone de unas líneas para anotar las observaciones especiales como “tomar antes de comer”, “no tomar con leche”, etc (Figura nº113).

Figura nº113: Sistema Medipack®



Este sistema tiene la ventaja, como algunos casetes en los que los compartimentos son amplios, de que si el número de formas farmacéuticas por toma no es muy grande, no es necesario sacarlos de su blíster original, aunque tiene la desventaja de una doble manipulación por parte del paciente. De los dispositivos reutilizables, cada paciente deberá disponer de dos ejemplares, uno lleno en casa y el otro vacío que lo llevará a la farmacia para su posterior preparación.

1. c. Sistema Careousel®

Consiste en un disco que contiene en su interior un recipiente giratorio con 28 compartimentos, de forma que en el momento de la administración de una toma, el sistema avisa mediante un sonido recordatorio al paciente, y el disco gira quedando expuesta la medicación que se debe administrar en esa toma. El sonido desaparece cuando se vuelca el dispositivo para vaciar el compartimento. El sistema se puede programar para permitir al paciente tomar la medicación correcta a la hora prevista durante un período de tiempo que varía dependiendo del régimen de dosificación.

Figura nº114: Sistema Careousel®.



2. Sistemas en blíster

Son dispositivos de un solo uso con alvéolos de PVC, y con una disposición ordenada según los días de la semana (vertical) y según los horarios de las tomas (horizontal), con los que el farmacéutico reacondicionará la medicación sólida que tome el paciente. Se sellan con una lámina de aluminio en su parte posterior y el cerrado puede ser por termosellado, en cuyo caso el dispositivo es parcialmente desechable (se recupera el armazón de plástico que contiene el blíster), o bien se pueden sellar en frío y en este caso el sistema es totalmente desechable.

La cara interior de este dispositivo permite ver los medicamentos dentro de los alvéolos y tiene una zona diferenciada para adherir una etiqueta con ciertos datos como el nº de blíster y datos del paciente: nombre, apellidos, dirección y teléfono, datos de identificación de médico, datos de identificación de la farmacia y todos los nombres de los medicamentos que no se pueden acondicionar con sus respectivas posologías.

En la cara posterior se colocará otra etiqueta con la información de los medicamentos que se han acondicionado en el blíster, con una descripción de la posología y las características físicas (color, forma geométrica, tamaño) para facilitar en caso necesario su identificación.

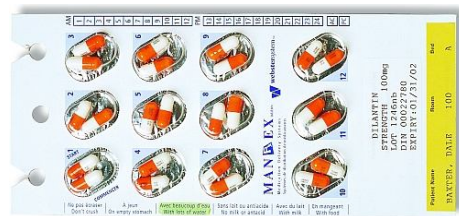
La elección del tipo y grosor del material plástico para constituir los alvéolos, que puede ser a su vez transparente o resistente a la luz, así como el grosor de la lámina de aluminio y la capacidad de los alvéolos para contener el o los productos re-ensados son algunos de los datos básicos a tener en cuenta. El fabricante del material plástico debe garantizar que las características de todos los lotes que suministra sean análogas a las del lote patrón que estará de acuerdo con la normativa vigente en cuanto a este tipo de materiales.

La exigencia de los boletines de análisis que garanticen especificaciones concretas para cada tipo de material de envasado y la seguridad de que los lotes sucesivos tendrán las mismas características, sugiere que en todos los casos se obtendrán análogas características de permeabilidad; pero de nada sirve el empleo de plástico y/o aluminio con especificaciones claramente establecidas si el cerrado del blíster es incorrecto. Para calificar el tipo de cerrado que obtendremos en cuanto a su permeabilidad a la humedad, se precisa disponer de una técnica por escrito y validada para operar siempre de la misma manera en el proceso de cerrado y disponer de un sistema para cualificar la calidad de cerrado que se obtiene (permeabilidad a la humedad) mediante PNT de Permeabilidad de los dispositivos multicompartimentales para la ayuda al cumplimiento terapéutico.

Técnicamente, es un envase de un solo uso, seguro, higiénico y estable, que garantiza las propiedades físico-químicas y galénicas del medicamento, por el grado de hermeticidad según la USP, que es de 1,3 a 5,3 mg/día/blíster. Al mismo tiempo se garantiza la inocuidad del material del blíster, motivo por el cual no debería producirse interacción blíster-medicamento.

2a. Sistema Manrex®

Figura nº15: Sistema Manrex®



2b. Sistema Venalink®

Es un sistema desechable semanalmente, totalmente hermético, en el que los medicamentos son envasados en un dispositivo cerrado de forma que nadie los puede manipular. El SPD Venalink garantiza que el medicamento siga siendo seguro, estable y eficaz durante el tiempo que permanezca reacondicionado en este envase.

Este sistema consta, fundamentalmente, de dos elementos: una parte de cartón y aluminio, que se denomina tarjeta y una segunda parte, que sería el blíster.

Figura nº16: Sistema Venalink®



El sellado en frío está especialmente indicado para cuando se trabaja con menos de 100 pacientes. El termosellado está indicado cuando se trabaja para grandes grupos de pacientes (en residencias u otras instituciones). El proceso es muy similar al del sellado en frío, sólo que en este caso se utiliza una termoselladora para cerrar el sistema, en vez de un rodillo, reduciéndose el tiempo de preparación. En la

página web del fabricante se da la opción de ver minuciosamente ambos procedimientos.

Por otra parte el SPD Venalink dispone de un software de gestión llamado VenaSoft. Es la solución para ayudar a las residencias y farmacias a gestionar, ordenar y controlar la preparación del SPD de forma fiable y segura. Con VenaSoft se podrá optimizar y simplificar el proceso de generación de los SPDs, controlar fácilmente el stock de todos sus componentes, imprimir en cualquier momento las etiquetas del anverso y reverso de los blíster y los informes de dispensación.

2c. Sistema Anota®

Es un sistema semanal y de un solo uso, realizado mediante sellado en frío (Figura nº117). Es fabricado con materiales de uso farmacéutico y alimentario aprobado por la FDA. Se compone de un cartón con veintiocho celdas divididas en cuatro horizontales - indicando las tomas - y siete verticales indicando los días de la semana y un alvéolo (blíster) de veintiocho fosas para colocar la correspondiente medicación.

El sistema personalizado de dosificación SPD® Anota Pill Pack System cumple con la normas de hermeticidad de la USP XXIV.

Figura nº117: Sistema Anota®



2d. Medical Dispenser

Fagor Healthcare está implantando el sistema personalizado de dosificación (SPD) Medical Dispenser (Figura nº118). Se divide en 28 alveolos, 4 por día. Cada

uno de los alveolos contiene todos los medicamentos de esa toma, de esta forma, el paciente nunca se olvidará de tomar ninguno de ellos. Ofrece una lectura muy clara de los días y las tomas para que el seguimiento por parte del paciente sea muy cómodo y sencillo. La preparación es más rápida gracias a la máquina de carga semiautomática y al software de gestión de Medical Dispenser.

Figura nº118: Imagen del sistema Fagor Heathcare



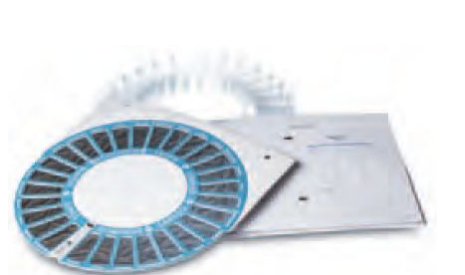
Proporcionan blíster para farmacias: 7días/4 tomas. Cada día diferenciado con un color distinto, marcado con claros símbolos que indican las distintas tomas y etiquetas personalizadas (Figura nº119).

Figura nº119: Blíster para farmacias



Blíster para residencias: 7días/4 tomas. Etiquetas personalizadas (Figura nº120):

Figura nº120: Blíster para residencias



Blíster preparación manual: Semanal, diario, semanal con carpeta y Jumbo (7 días - 5 tomas) (Figura nº121).

Figura nº121: Blíster de preparación manual



Disponen de un estudio de estabilidad, realizado de acuerdo con el método descrito en la Farmacopea de Estados Unidos (USP XXXV), apartado 671, método II, referido a envases que incorporan un número de alveolos sellados por separado.

Los SPD se clasifican en función de su permeabilidad a la humedad en 4 clases: A, B, C y D. En este caso, el estudio se ha realizado de acuerdo a las condiciones para analizar el cumplimiento de los requisitos de la Clase B. La conclusión de dicho ensayo, aplicando la normativa de la USP indica que los envases desechables, blíster o sistemas personalizados de dosificación de Fagor Healthcare son clasificables como envases Clase B, en base a los resultados obtenidos que indican que el rango promedio de permeabilidad a la humedad de cada uno de los 8 envases ensayados es inferior a 5 mg/día.

Requisitos para la elaboración de SPD tipo blíster

- **Punto de vista legal:** Para la elaboración de sistemas personalizados de dosificación por un farmacéutico en la oficina de farmacia, es obligatorio que el paciente firme una autorización antes de entrar en el programa. Mediante la firma, el paciente constata que conoce el SPD, que se ofrece como un acto posterior a la dispensación, que autoriza que el resto de la medicación quede en depósito en la oficina de farmacia y que puede abandonar el programa libremente cuando quiera. El farmacéutico firmará el mismo documento en el cual se compromete a no hacer uso de los medicamentos sin el consentimiento del paciente, seguir las normas y proceso de calidad establecidos para la buena elaboración del SPD y mantener los medicamentos restantes en buenas condiciones. Si el médico considera que su paciente saldrá favorecido con este sistema firmará un permiso para que la farmacia pueda preparar los blíster, de acuerdo a la dosis y pauta que el médico ha establecido.

- **Punto de vista técnico:** No todos los medicamentos son susceptibles de ser acondicionados en este tipo de alvéolos puesto que debe tenerse en cuenta que el re-ensado no debe afectar la eficacia, la seguridad ni la estabilidad del medicamento. El farmacéutico debería recibir información complementaria y ser capaz de planificar, protocolarizar el trabajo y llenar correctamente los dispositivos a fin de utilizarlo adecuadamente, así como llevar un registro detallado de los medicamentos que re-ensada. En cuanto al paciente debe considerarse su destreza para manejar los

dispositivos puesto que existen enfermedades que pueden entorpecer su capacidad de manipulación y dificultar la utilización de estos sistemas. En cuanto al medicamento, se ha cuestionado la estabilidad de los medicamentos cuando se reenvasan en estos dispositivos especialmente en cuanto a su sensibilidad a la luz y a la humedad. Para que el farmacéutico o el paciente puedan llevar a cabo la individualización de dosis necesitan contar con la información sobre las condiciones de conservación de los medicamentos, esa información debería obtenerse, al menos, de tres formas: el prospecto para el paciente, la ficha técnica para el profesional y el departamento médico de los laboratorios para la información adicional.

Medicamentos reenvasables y no reenvasables

Los SPD sólo se pueden aplicar a aquellos medicamentos que tengan la consideración de especialidad farmacéutica autorizada, y que por sus características fisicoquímicas y galénicas no puedan deteriorarse fuera de su envase original. No todos los medicamentos pueden dispensarse en forma de SPD, ya que el hecho de sacarlos de sus envases originales podría incidir sobre su estabilidad. No son reenvasables: comprimidos higroscópicos, efervescentes, dispersables, sublinguales (nitroglicerina) y comprimidos masticables, comprimidos que contienen antibióticos (podrían generar contaminación cruzada y/o generar problemas en otros pacientes), citotóxicos, aerosoles, supositorios, óvulos, fármacos fotosensibles, enalapril, granulados, sobres, polvos, cremas, pomadas, parches, inyectables, líquidos de cualquier tipo, efectos y accesorios de cualquier tipo y aquellos productos que pudiéndose incorporar a un SPD, para su conservación requieran frío (Wilches *et al.*, 2001). El SPD se basa en múltiplos semanales de la medicación habitual. No se incluirán en el blíster, todos aquellos medicamentos que el paciente sólo debe tomar a demanda.

Al acondicionar un medicamento en el SPD, se debe tener en cuenta el envase que contiene la presentación comercializada y consultar el listado de la USP para verificar si está consignado su requerimiento en cuanto a reenvasado se refiere. En caso de que esté consignado, reenvasarlo como se indique. La USP en el apartado Reference Tables / Containers Specifications establece la calidad del envase requerido para gran parte de los medicamentos en función de su estabilidad a la luz y tipo de sellado requerido, clasificando así a los envases de reacondicionado de principios activos en LR (Light-resistant, resistentes a la luz), W (Well-closed, bien cerrados) y T (Tight, herméticos). En caso de no estar consignado se debe consultar su monografía en la farmacopea y realizar el acondicionamiento en función de lo que indique.

Controles realizados a los SPD tipo blíster

El farmacéutico debería recibir del proveedor, como mínimo, información sobre la identificación del producto, fecha de caducidad, condiciones de conservación y el número de lote. Es fundamental un correcto sellado de los dispositivos, que si son tipo blíster podrá ser en frío o en caliente. Lo más importante es que cuente con

certificados de estanqueidad, para impedir que los medicamentos capten humedad. La permeabilidad de los blíster a gases y vapores viene determinada, una parte, por el tipo y calidad de los plásticos utilizados y por otra parte, por la calidad de la adhesión de los materiales una vez realizado el sellado. El gramaje y la ausencia de discontinuidades en la lámina de aluminio son también factores determinantes. Resulta óptimo un material que no permita intercambio con el medio exterior y que mantenga intactas sus características hasta la fecha de caducidad.

Los polímeros más comúnmente empleados para los envases tipo blíster están descritos anteriormente y son: poli (cloruro de vinilo) (PVC), cloruro de polivinilideno (PVDC), polipropileno (PP) y polietileno (PE). Por otra parte también presentan en su composición aluminio. La mayoría de los medicamentos pueden estar en contacto con el aluminio, sin embargo para aumentar su resistencia química deben realizarse, en ocasiones, tratamientos de superficie adecuados. Las láminas de aluminio presentan una cara brillante y una cara mate. De ellas, una puede contener laca de preimpresión (para en su caso imprimir el texto), y la otra, en contacto directo con el producto contiene una laca termosellable adecuada al tipo de plástico que constituye la otra cara del blíster (por ejemplo, PVC o PVDC). La calidad del sellado de los complejos termosellables plásticos / aluminio viene condicionada por el tipo y característica de los materiales, la temperatura, tiempo de aplicación de la misma y presión generados por el aparato de termosellado (termoselladora). El correcto sellado de los blíster depende de la calidad y correcto estado de conservación de las tarjetas y alvéolos de plástico preformados, el correcto uso de la maquinaria para el termosellado y el uso de procedimientos normalizados de trabajo que permitan validar técnicamente el sistema.

Los ensayos de permeabilidad y hermeticidad realizados a los SPD están descritos en el apartado <661> Containers de la USP como “Customized Patient Medication Packages”, donde se especifica que deben cumplir con los requerimientos de permeabilidad a la humedad exigidos para la Clase B en el ensayo Single-unit and Unit-dose Containers for Capsules and Tablets, a menos que algunos de los productos reenvasados requieran Clase A. El ensayo de permeabilidad aparece en el apartado <671> Containers-Permeation, que concretamente describe dos metodías, el método I y el método II, siendo el segundo método el indicado para los SPD. Existen descritos otros métodos de control de hermeticidad de los blíster, válidos tanto para el blíster que acondiciona especialidades farmacéuticas como para los empleados en el reenvasado de dichas especialidades:

A) Técnica del baño colorante

Técnica descrita por AEFI (Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria), consiste en sumergir los blíster en una solución de azul de metileno al 1% alojada en un desecador de vacío y hacer vacío hasta que la presión sea de 120 mmHg (presión absoluta 120mmHg, presión relativa 640mmHg). Mantener el vacío durante 2 minutos. Restablecer la presión atmosférica. Sacar los blíster, lavarlos con agua desionizada y secarlos con un paño. Se comprueba la ausencia de penetración del líquido colorante en el interior de los alvéolos. Este método generaría más problemas en el momento de su manipulación porque los blíster están constituidos en

una de sus partes, por cartón, el cual quedaría impregnado de colorante dificultando la interpretación de resultados (www.aefi.es/).

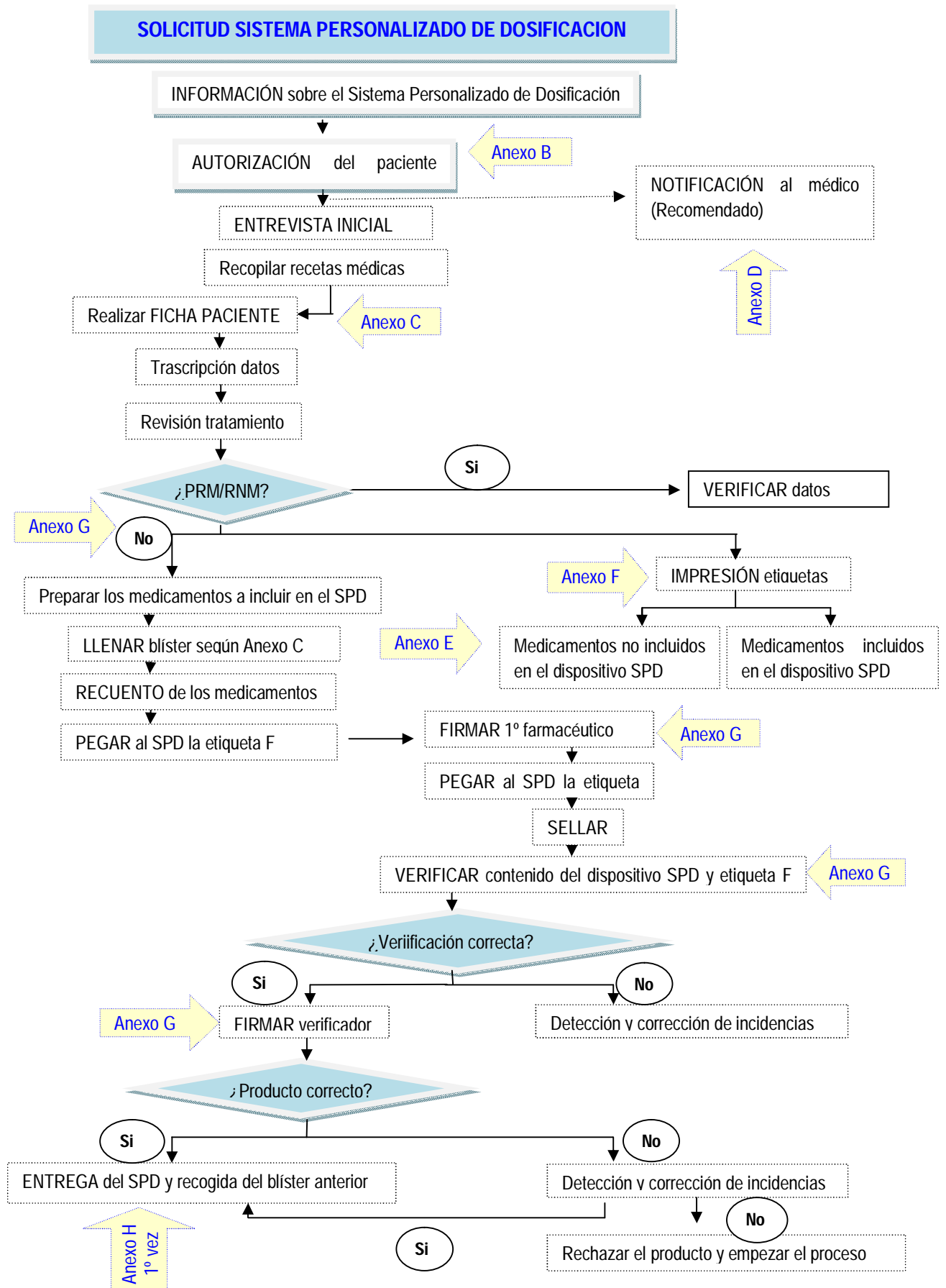
B) Técnica de vacío

El correcto sellado de los blíster puede también comprobarse sometiéndolo a una prueba de cierre bajo vacío verificando que el sellado resiste un grado de vacío determinado. Es un ensayo no destructivo basado en la medición de la deformación del envase. Se somete a vacío la placa blíster, por lo que las celdillas se expanden contra pequeñas células de carga. El sistema mide la fuerza que ejercen las celdillas y también que esta fuerza sea constante durante el tiempo de aplicación del vacío. Este procedimiento, al no ser oficial requiere la validación de la metodología en cada caso concreto, previo a su aprobación.

En la sesión de Pleno del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos celebrado el 24 de julio de 2013 (Circular 632/13), se aprobó la difusión del “Documento de estrategia de actuación político profesional en SPD”, este documento es el resultado de las actividades realizadas por un grupo de trabajo constituido en el Consejo General que se suma al documento sobre “Procedimiento Normalizado de Trabajo” para la elaboración de los sistemas personalizados de dosificación. Ambos documentos tienen como objetivo proponer directrices y estrategia político-profesional a seguir por la Organización Farmacéutica Colegial para que la elaboración de SPD pueda ser impulsada de la manera más homogénea posible. Se trata de fomentar que los farmacéuticos utilicen los sistemas personalizados de dosificación como una herramienta de primera línea para el abordaje de la mejora de la adherencia desde la farmacia, bien de forma independiente o bien en pacientes adscritos al Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico. Así, todas las farmacias podrán elaborar SPD a sus pacientes, siempre y cuando cumplan unos requisitos mínimos recogidos en programas de formación, procedimientos de calidad o buenas prácticas que incluirán distintos aspectos metodológicos, formativos, técnicos y legales. El documento en cuestión también incorpora los siguientes anexos:

- Anexo A: Esquema del procedimiento de trabajo del SPD
- Anexo B: Modelo de documento de autorización y consentimiento informado (autocopiable)
- Anexo C: Ficha del paciente (cara anterior y cara posterior)
- Anexo D: Modelo de carta dirigida al médico
- Anexo E: Etiqueta adherida al anverso del SPD
- Anexo F: Etiqueta adherida al reverso del SPD
- Anexo G: Hoja de control del proceso de preparación del sistema personalizado de dosificación
- Anexo H: Lista de comprobación para la primera entrega

ANEXO A: Esquema del procedimiento de trabajo del SPD



ANEXO B. Modelo de documento de autorización y consentimiento Informado (autocopiable)

D./Dña. con DNI
en nombre propio, o como responsable de la medicación de
D./Dña. con DNI

Autorizo a la farmacia a preparar mi medicación en un Sistema Personalizado de Dosificación (SPD). Para ello doy mi permiso para registrar mis datos farmacéuticos, personales y de salud, de los que no se hará otro uso sin mi consentimiento expreso.

Manifiesto haber sido informado de todo el proceso de preparación del SPD, y que el servicio se inicia a petición mía y se llevará a cabo en tanto permanezca este acuerdo.

Igualmente, me comprometo a comunicar a la oficina de farmacia y a la mayor brevedad los cambios que los médicos introduzcan en mi medicación, y a llevar las recetas médicas con suficiente antelación.

Por su parte, el titular de la farmacia D./Dña.
con DNI se compromete a:

- Mantener la privacidad de los datos personales y farmacológicos.
- Custodiar adecuadamente los medicamentos restantes.
- Realizar las actividades del proceso siguiendo las normas establecidas en el Procedimiento Normalizado de Trabajo, y por el personal cualificado para ello.
- Proporcionar la información necesaria para facilitar la correcta utilización de los medicamentos.
- Realizar un seguimiento de los tratamientos con el fin de mejorar el cumplimiento de la terapia y prevenir, detectar y resolver las incidencias surgidas durante el proceso.

..... a de de

Firma del paciente o responsable
de la medicación

Firma del farmacéutico

De acuerdo con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos Personales, los datos que se faciliten se incorporarán al fichero del farmacéutico con la única finalidad de ofrecer una mejor asistencia sanitaria y atención farmacéutica.

Anexo C. Ficha del paciente (cara anterior)

SISTEMA PERSONALIZADO DE DOSIFICACIÓN			
Ficha n.º			Fecha
Nombre			Fecha de nacimiento
DNI			N.º SS
Dirección			
Población		Código postal	
Teléfonos			
e-mail			
Familiar próximo		Teléfono	
e-mail			
Médico de cabecera		Teléfono	
e-mail			
Enfermedades crónicas			
Alergias e Intolerancias			
Observaciones			

ANEXO C. Ficha del paciente (cara posterior)

Medicamentos incluidos en el SPD:

C.N.	Medicamento	Problema de salud	Médico prescriptor	Posología y vía de administración	Inicio del tratamiento	Final del tratamiento	Incidencias	Intervención farmacéutica

Medicamentos no introducidos en el SPD que forman parte del tratamiento farmacológico:

C.N.	Medicamento	Problema de salud	Médico prescriptor	Posología y vía de administración	Inicio del tratamiento	Final del tratamiento	Incidencias	Intervención farmacéutica

De acuerdo con lo que se establece en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos Personales, los datos que se facilitan se incorporarán al fichero del cual es titular el farmacéutico que firma con la finalidad de ofrecer mayor asistencia sanitaria y atención farmacéutica. Con la suscripción del presente documento, se constata que estas se puedan tratar con la finalidad indicada. Siempre que se quiera se podrá acceder al fichero y rectificar o cancelar los datos.

ANEXO D. Modelo de carta dirigida al médico

En a de de

Apreciado/a Dr./a.

Con objeto de mejorar el cumplimiento del tratamiento farmacológico, esta farmacia ofrece a los pacientes que lo necesitan el Sistema Personalizado de Dosificación o SPD. La no observancia del tratamiento puede comportar el fracaso de una terapia bien prescrita y comprometer los resultados esperados de ella.

El sistema personalizado de dosificación es un dispositivo de tipo blister (no pastillero) en el cual el farmacéutico, siguiendo un procedimiento normalizado de trabajo propuesto por el Colegio Oficial de Farmacéuticos, deposita, según su prescripción, los medicamentos (fuera de su envase original o recortado en algunos casos) que toma el paciente en los alveolos correspondientes. El dispositivo va señalado con los días de la semana y las diferentes administraciones de cada uno, repartidas en mañana, mediodía, tarde y noche.

Los dispositivos también van provistos de una etiqueta con la descripción de los medicamentos que no se incluyen en el dispositivo SPD (jarabes, gotas, etc.), la posología y la duración pautada, y otra etiqueta que describe los medicamentos incluidos en dicho dispositivo (código nacional, nombre, posología, vía de administración y, si es posible, las características físicas de los medicamentos tanto en su envase original como fuera de él para facilitar la identificación).

Con este servicio pretendemos mejorar la organización de los medicamentos e incidir de manera directa en una mejor adherencia terapéutica y uso de los medicamentos con el fin de que el tratamiento que usted ha prescrito al paciente se cumpla de forma correcta, detectando posibles incumplimientos e informándole a usted de los posibles problemas que pudiesen aparecer.

Se adjunta Ficha del Paciente con su tratamiento completo. Si hubiera alguna discrepancia, ruego se ponga en contacto conmigo a la mayor brevedad posible, en el correo o teléfono abajo indicados.

Agradecemos por adelantado su colaboración y le saludamos cordialmente,

Farmacéutico responsable
N.º de colegiado

P.D.: Para una información más detallada o cualquier sugerencia, sírvase contactar con nosotros en (dirección o teléfono y/o e-mail)

ANEXO E. Etiqueta adherida al anverso del SPD

FECHA: Número de registro del dispositivo SPD:
Periodo de validez:

DATOS DE LA FARMACIA:

FARMACIA:
Dirección:
Teléfono: Fax: e-mail:

DATOS DEL PACIENTE:

Sr./Sra.
Dirección:
Teléfono de contacto: e-mail:

Recuerde que, además, hay que administrar

MEDICAMENTO A 1 al día (Via de administración)
MEDICAMENTO B 2 inh/6 h (Via de administración)

OBSERVACIONES:

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

NO UTILIZAR DESPUÉS DEL PERIODO DE VALIDEZ INDICADO ANTERIORMENTE

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN: "Conservar en lugar fresco, seco y protegido de la luz"

RECUERDE COMUNICAR A SU FARMACÉUTICO CUANTO ANTES CUALQUIER CAMBIO DE MEDICACIÓN

ANEXO F. Etiqueta adherida al reverso del SPD

FECHA: (desde hasta)

C.N.	NOMBRE DEL MEDICAMENTO	POSOLÓGIA	IDENTIFICACIÓN (no obligatorio)
000000	MEDICAMENTO A	1 al mediodía	Comprimido rosa
000000	MEDICAMENTO B	1 mañana y noche	Gragea fucsia
000000	MEDICAMENTO C	½ antes de almorzar	Comprimido largo blanco
000000	MEDICAMENTO D	1 al mediodía	Cápsula blanca
000000	MEDICAMENTO E	½ antes de dormir	Comprimido blanco pequeño

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN: "Conservar en lugar fresco, seco y protegido de la luz"

ANEXO G. Hoja de control del proceso de preparación del Sistema Personalizado de Dosificación

FECHA DE PREPARACIÓN:

PACIENTE:					N.º SPD	PERIODO DE VALIDEZ					
C.N. del medicamento	Posología				Unidades semanales	Via	Lote	Caducidad	Incidencias	Fco. preparado	Fco. verificado
	D	A	C	N							

Posología: D: desayuno; A: almuerzo; C: cena; N: noche (al acostarse)

VERIFICACIÓN FINAL DEL BLÍSTER: ETIQUETADO Y CONTENIDO

1. ASPECTO	APTO	NO APTO
¿Existen alteraciones que hagan sospechar que la integridad del blíster está dañada (rotura, cartón arrugado, fallos en el cierre, etc.)?		

2. CONTENIDO	APTO	NO APTO
¿Coinciden contenido y etiquetas?		
¿Coinciden etiqueta y ficha del paciente a fecha actual?		
¿Constan los mensajes de seguridad?		

3. ACABADO	APTO	NO APTO
Verificación del lote y caducidad de cada blíster recortado del medicamento y compararlo con la fecha de caducidad que aparece en el dispositivo SPD		

Comprobación realizada por:

Fecha y hora:

Firma

Estabilidad de medicamentos reenvasados en Sistemas Personalizados de Dosificación

El reenvasado de formas farmacéuticas sólidas, destinadas a su administración vía oral, como es el caso de los comprimidos y cápsulas, en envases de dosis unitaria es una práctica habitual. El envase unidosis puede ser muy diferente del original en sus propiedades físicas y químicas; se cree que factores como el espacio limitado disponible en cada compartimiento, el hecho de que los SPD no son totalmente herméticos y la menor protección frente a la humedad y la luz, pueden comprometer la estabilidad de los medicamentos almacenados en su interior.

Una vez que se extrae el medicamento de su envase primario original, se invalida la garantía de estabilidad establecida por el fabricante, pasa a ser responsabilidad del farmacéutico valorar la conveniencia y seguridad del reenvasado del medicamento en SPD (Perks *et al.*, 2012). Los estudios realizados para evaluar la estabilidad de medicamentos en estos SPD son muy limitados, entre ellos se encuentran los llevados a cabo con ácido acetilsalicílico, atenolol, clozapina, furosemida, paracetamol, prochlorperazina y valproato sódico (Tabla nº106). Se seleccionaron estos fármacos para los estudios por una serie de razones, como es el hecho que se reenvasen comúnmente en SPD, que presenten comprobada susceptibilidad a diversas condiciones ambientales y/o debido a evidencia anecdótica de la aparición de problemas en la práctica del reenvasado, por parte del farmacéutico o del paciente (Glass *et al.*, 2009).

Tabla nº106: Principios activos estudiados para su acondicionamiento en SPD (Glass *et al.*, 2009).

Principio activo	Consideraciones de estabilidad	Referencia bibliográfica
Acido acetilsalicílico	Sensible a la humedad	Haywood <i>et al.</i> , 2011
Atenolol	Sensible a la luz	Chan <i>et al.</i> , 2007
Clozapina	Sensible a la oxidación	Perks <i>et al.</i> , 2012
Furosemida	Sensible a la luz	Bowen <i>et al.</i> , 2007
Paracetamol	Sensible a la humedad	Haywood <i>et al.</i> , 2006
Prochlorperazina	Sensible a la luz	Glass <i>et al.</i> , 2009
Valproato sódico	Higroscópico	Llewelyn <i>et al.</i> , 2010

A. Reenvasado de medicamentos sensibles a la humedad

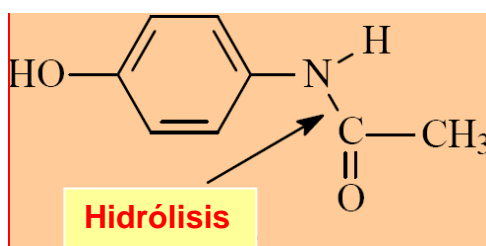
Tres estudios (Haywood *et al.*, 2006; Llewelyn *et al.*, 2010; Haywood *et al.*, 2011) han evaluado la estabilidad de medicamentos sensibles a la humedad o higroscópicos tras ser sometidos a un proceso de reenvasado. Los medicamentos fueron expuestos a condiciones de temperatura ambiente controlada y condiciones aceleradas (temperatura elevada y humedad relativa). Los resultados de todos los estudios

subrayan la importancia de garantizar que estos medicamentos sean almacenados en dispositivos adecuados, sobre todo para garantizar la hermeticidad.

Paracetamol

Haywood y colaboradores (Haywood *et al.*, 2006) estudian la estabilidad del paracetamol en SPD ya que tiene tendencia a sufrir hidrólisis con facilidad, por tanto, requiere protección contra la humedad (Figura nº122).

Figura nº 122: Hidrólisis del paracetamol (<http://www2.pharmakon.dk/>).



Se almacenaron las muestras en condiciones controladas de temperatura y humedad (25 °C y 60% HR) y (40 °C y 75% RH) según las directrices de la ICH por un período de tres meses. Se evaluaron las características físicas de los comprimidos, incluyendo la uniformidad de peso, apariencia física, dureza, friabilidad, disgregación y disolución a tiempo = 0,1 mes y 3 meses. La estabilidad química fue confirmada por un método validado de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Se compararon los resultados con los obtenidos de unas muestras estándar almacenadas en el envase original. Los resultados del estudio fueron favorables para el reenvasado de paracetamol, indicando que se cumplieron todos los requisitos para la estabilidad fisicoquímica con el contenido de paracetamol dentro del rango establecido por la British Pharmacopoeia (BP) del 95% de la cantidad etiquetada, en todas las condiciones de almacenamiento, incluso en las condiciones de alta humedad. Los resultados sugieren que los comprimidos de paracetamol reenvasados en SPD tienen suficiente protección contra la humedad, permaneciendo estables durante un período aproximado de seis semanas.

Acido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico se hidroliza rápidamente a ácido salicílico tras la exposición a la humedad. Haywood y colaboradores (Haywood *et al.*, 2011) realizaron un estudio para evaluar la estabilidad de los comprimidos de aspirina (Solprin comprimidos dispersables, Reckitt Benckiser), enteros y partidos a la mitad, tras proceder a su reenvasado. El contenido de ácido acetilsalicílico se mantuvo dentro de las especificaciones establecidas por la BP (95% de la cantidad etiquetada) en todos los casos excepto en las condiciones de almacenamiento acelerado, con el 93,4% del principio activo en este caso y un contenido de ácido salicílico de 0,04% (BP lo limita a 0,0006%). Los comprimidos partidos no presentan degradación adicional del ácido

acetilsalicílico en comparación con los comprimidos enteros bajo las mismas condiciones de estudio. Mientras que el contenido de ácido acetilsalicílico se mantuvo dentro de las especificaciones bajo las condiciones de uso, debe señalarse que se supera el límite para el producto de degradación en todas las condiciones. Además, después de 7 días de almacenamiento a 40°C/ 75% HR, se produjo coloración y desintegración de los comprimidos, comprometiendo así la calidad de este medicamento. Este estudio confirma que los comprimidos dispersables no se deben retirar de su envase original y si se dividen se debe desechar la mitad restante (Haywood *et al.*, 2011).

Figura nº123: Comprimidos de Solprin® después del almacenamiento durante 7 días (I) almacenados en SPD a 40° C/75% RH; (D) control, comprimidos almacenados en el envase original (<http://www2.pharmakon.dk/>).



Valproato sodico

Llewelyn y colaboradores (Llewelyn *et al.*, 2010) realizaron un estudio sobre la estabilidad de los comprimidos de valproato sódico reenvasado en SPD y almacenados a diferentes condiciones de temperatura y humedad. El valproato sódico es inestable en presencia de humedad debido a su naturaleza higroscópica y delicuescente. Los resultados revelaron que si bien el contenido de valproato sódico se mantuvo dentro de un intervalo aceptable (90% de la cantidad etiquetada) en todas las condiciones de almacenamiento durante ocho semanas, no se mantuvo la estabilidad física, con una variación de peso inaceptable (Figura nº120), cambios en sus perfiles de disolución y cambios significativos en su apariencia, bajo condiciones aceleradas, debido a la higroscopicidad del principio activo, incluso después de sólo tres semanas de almacenamiento (Figura nº124).

Figura n°124: Aumento de peso de los comprimidos de valproato sódico reenvasados y almacenados en condiciones aceleradas (40°C/75%RH), a 25°C y entre 2 y 8°C durante 56 días.

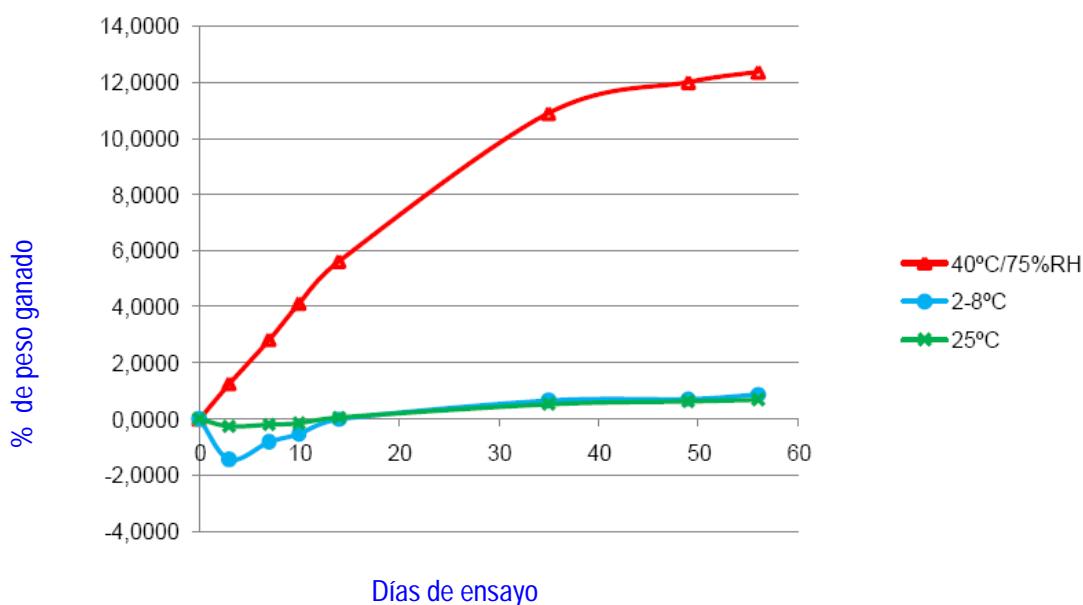


Figura n°125: Comprimidos de valproato sódico después de 21 días de almacenamiento en condiciones aceleradas (40 °C; 75% HR) (izquierda), refrigerados (centro) y temperatura ambiente (25 °C) (derecha) condiciones controladas (Haywood *et al.*, 2011).



Los resultados de este estudio destacan el hecho de que se alteran los comprimidos de valproato sódico al ser sometidos a altas temperaturas y humedad, debe tenerse en cuenta que en diferentes países y de hecho dentro del mismo país, las condiciones climáticas pueden variar considerablemente, por tanto no se considera adecuado su reenvasado en países tropicales y zonas desérticas como Dubai.

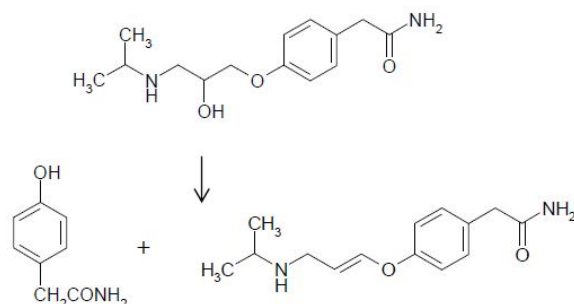
B. Reenvasado de medicamentos sensibles a la luz

Tres estudios (Bowen *et al.*, 2007; Chan *et al.*, 2007; Glass *et al.*, 2009⁹) han evaluado la estabilidad de medicamentos sensibles a la luz. Los medicamentos fueron expuestos a condiciones controladas de temperatura (25°C; 60% HR) y aceleradas (40°C; 75% HR), además dos de los estudios incluyen también las condiciones de luz especificadas por ICH (ICH, 1996).

Atenolol

El atenolol se considera una sustancia fotorreactiva, cuando se expone a la radiación UVA–UVB sufre fotodegradación que aumenta cuando el pH es más bajo (Aryal & Skalko-Basnet, 2008). El producto principal de fotodegradación a pH 7,4 ha sido identificado como 2-(4-hydroxyphenyl) acetamida (Andrisano *et al.*, 1999) (Figura nº126).

Figura nº126: Fotodegradación del atenolol.



Chan y colaboradores (Chan *et al.*, 2007) realizaron un estudio sobre la estabilidad de los comprimidos de atenolol reenvasados en un dispositivo con tapas transparentes, almacenados durante cuatro semanas a temperatura ambiente (25°C; 60% HR) y en condiciones aceleradas (40°C; 75% HR). Los comprimidos se almacenaron también a temperatura ambiente en su envase original. Todos los comprimidos almacenados en condiciones de temperatura ambiente cumplieron con las pruebas físicas y demostraron estabilidad química, sin embargo los comprimidos almacenados en condiciones aceleradas, aunque eran químicamente estables, mostraron un aumento en el tiempo de disgregación y disminuyó el tiempo de disolución comparación con los comprimidos almacenados en el envase original.

Por otra parte, Donyai (Donyai, 2010) realizó un estudio para evaluar los distintos factores que pueden alterar las características físico-químicas de los comprimidos de atenolol una vez que se ha procedido a su reenvasado. Para ello se emplearon 2 marcas diferentes de comprimidos de atenolol, dos tipos diferentes de SPD, diferentes condiciones de almacenamiento (temperatura ambiente y condiciones aceleradas de 40°C/75% HR) y el almacenamiento conjunto en el SPD con comprimidos de aspirina de dos marcas comerciales diferentes; este autor expone que la absorción de humedad por parte de los comprimidos de aspirina reenvasados en SPD, puede crear un entorno ácido que puede alterar la integridad de los comprimidos de atenol almacenados en el mismo compartimento, por tanto seleccionó una marca de aspirina con recubrimiento entérico y otra sin recubrimiento. El tiempo de almacenamiento fueron 4 semanas.

La estabilidad física de una de las marcas de comprimidos de atenolol estudiados (CP Pharmaceuticals) no se ve afectada según el envase utilizado ni por el reenvasado conjunto con aspirina a temperatura ambiente, pero con el almacenamiento a 40°C/75% RH se incrementaba el peso, la dureza de los comprimidos y un cambio en la apariencia del comprimido. Estos comprimidos de

atenolol en el blíster original a temperatura ambiente (control) se vuelven más duros cuando se almacenan a 40°C/75% RH, al igual que ocurre al almacenarse en los dos tipos de SPD estudiados. Los comprimidos de atenolol se notan secos al tacto y color anaranjado claro a temperatura ambiente pero se vuelven húmedos y pegajosos a 40°C/75%RH y se decoloran en el caso de almacenamiento conjunto en el SPD. Con la otra marca de atenolol, los comprimidos se vuelven más blandos cuando se almacenan en SPD, incluso en condiciones ambientales, volviéndose significativamente más blandos al almacenarse en uno de los SPD que en el otro, también son más blandos en condiciones aceleradas. Al igual que la marca anterior son secos al tacto y de color naranja oscuro, pero se vuelven pegajosos a 40°C/75HR con una decoloración y manchas blancas en los comprimidos acondicionados con aspirina. La estabilidad química parece no verse afectada por las condiciones experimentales usadas.

La estabilidad física y el co-embalaje de una de las marcas de aspirina no se veía afectado en condiciones ambientales pero a 40°C/75%RH los comprimidos se volvían más blandos, siendo el cambio más acusado en un SPD que en otro. En el caso de la otra marca de aspirina también ocurría lo mismo, además el co-embalaje con atenolol en el SPD en condiciones ambientales modificaba la apariencia de la aspirina, resultando superficies irregulares, el co-embalaje con las dos marcas de atenolol en los dos tipos de SPD estudiados a 40°C/75%RH provocaba la aparición de manchas naranjas o amarillas en los comprimidos de aspirina. Estos autores llegaron a la conclusión que el embalaje de comprimidos en SPD, incluso en condiciones ambientales, puede alterar la estabilidad física, que un tipo de SPD tenía mayor impacto en la estabilidad física que el otro estudiado y que el almacenamiento conjunto con otros medicamentos a temperatura y humedad elevadas puede cambiar el aspecto de los comprimidos. Estos resultados pueden deberse a múltiples factores como la formulación del comprimido y recubrimiento y la permeabilidad y protección frente a la luz proporcionada por los SPD.

Tabla nº107: Ensayo químico con comprimidos de atenolol 100mg almacenados en diferentes condiciones mostrándose los resultados de los mg de atenolol con un intervalo de confianza (CI).

	No co-almacenamiento	Co-almacenamiento con aspirina Un-Seals 75 (CI)	Co-almacenamiento con aspirina AngettesTM (CI)
Temperatura ambiente (25°C)			
Envase blíster	115,9 (109,9-121,9)		
Dosett® MCCA	111,1 (105,1-117,2)	112,3 (106,2-118,3)	104,9 (98,9-110,9)
Medidos® MCCA	113,9 (107-119,9)	117,2 (111,1-123,2)	114,5 (108,5-120,6)
Temperatura y humedad elevadas (40°C y 75% humedad relativa)			
Envase blíster	113,7 (107,7-119,7)		
Dosett® MCCA	104,0 (98-110,2)	104,1 (98,1-110,2)	103,5 (97,5-109,6)
Medidos® MCCA	113,6 (107,5-119,6)	113,3 (107,2-119,3)	109,3 (103,2-115,3)

Tabla n°108: Ensayo químico con comprimidos de atenolol 100mg Alpharma, almacenados en diferentes condiciones mostrándose los resultados de los mg de atenolol con un intervalo de confianza (CI)

	No co-almacenamiento	Co-almacenamiento con aspirina Un-Seals 75 (CI)	Co-almacenamiento con aspirina Angettes™ (CI)
Temperatura ambiente (25°C)			
Envase blíster	97 (90,2-103,7)		
Dosett® MCCA	114,7 (107,9-121,4)	97,5 (91,5-103,6)	107,7 (101,6-113,7)
Medidos® MCCA	107,4 (100,7-114,2)	104,5 (98,4-110,5)	100,1 (94,1-106,2)
Temperatura y humedad elevadas (40°C y 75% humedad relativa)			
Envase blíster	108,5 (99-118,1)		
Dosett® MCCA	107,4 (100,7-114,2)	105,6 (99,6-111,7)	108,5 (102,5-114,6)
Medidos® MCCA	113,2 (107,1-119,2)	93,3 (87,2-99,3)	115,5 (109,4-121,5)

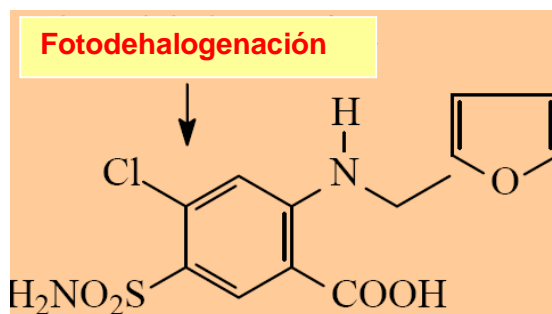
Tabla nº109: Características físicas de los comprimidos de aspirina 75mg Un-Seals almacenados en diferentes condiciones.

	No co-almacenamiento		Co-almacenamiento con atenolol 100mg CP		Co-almacenamiento con atenolol 100mg Alpharma	
	Modificación del peso (%)	C/S cambio (%)	Modificación del peso (%)	C/S cambio (%)	Modificación del peso (%)	C/S cambio (%)
Temperatura ambiente (25°C)						
Envase blíster	0,094±0,001g	73,2±3,36 N				
Apariencia	Blanco, suave, superficie brillante					
Dosett® MCCA	+0,7	+3	+1,3	+4	+0,5	+5
Apariencia	Blanco, suave, superficie brillante		Blanco, suave, superficie brillante		Blanco, suave, superficie brillante	
Medidos® MCCA	+0,6	+2	+0,9	+6	-0,1	+2
Apariencia	Blanco, suave, superficie brillante		Blanco, suave, superficie brillante		Blanco, suave, superficie brillante	
Temperatura y humedad elevadas (40°C y 75% humedad relativa)						
Envase blíster	+1,1	-29				
Apariencia	Blanco, suave, superficie brillante					
Dosett® MCCA	0	-16	-0,8	-13	+1,3	-3
Apariencia	Blanco, suave, superficie brillante		Blanco, suave, superficie brillante		Blanco, suave, superficie brillante	
Medidos® MCCA	-0,2	-4	+0,5	1	+0,4	-4
Apariencia	Blanco, suave, superficie brillante		Blanco, suave, superficie brillante		Blanco, suave, superficie brillante	

Furosemida

La furosemida es un fármaco sensible a la luz comúnmente usado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca e hipertensión; a menudo se reenvasa en SPD.

Figura nº127: Fotodehalogenación de la furosemida



Bowen y colaboradores (Bowen *et al.*, 2007) realizan un estudio de estabilidad con comprimidos de furosemida reenvasados y almacenados en condiciones controladas de temperatura ambiente (25°C; 60% HR), durante ocho semanas en condiciones que reflejan el ambiente de la casa del paciente, donde se conservaba el SPD en el baño, hacia arriba, expuesto a un foco de 60W estándar de tungsteno y luz indirecta interior / ventana filtrada del sol; y el ambiente de una farmacia donde se almacenaban los SPD hacia arriba sobre una mesa, expuesto a la iluminación fluorescente y luz indirecta interior. También se realizaron estudios de fotoestabilidad según las directrices de la ICH (ICH, 1996). Los resultados confirmaron que el contenido de principio activo estaba dentro del rango establecido por la BP de 95% para todas las condiciones de almacenamiento, incluyendo las condiciones de luz de ICH. Aunque se confirmó la estabilidad física bajo condiciones controladas y en uso, la exposición a la luz de la farmacia y en condiciones ICH, dio como resultado una coloración amarilla de los comprimidos, después de un período de almacenamiento de ocho semanas, este hecho se atribuyó a la exposición a luces fluorescentes, que no se encontraban en las casas de los pacientes. Aunque el cambio de color no parecía tener efectos significativos sobre el contenido del medicamento y otros parámetros físicos, como la disolución de los comprimidos, se consideró un cambio inaceptable, ya que los pacientes pueden desconfiar de ese cambio de color y esto puede tener un efecto adverso sobre la aceptación por parte del paciente y por lo tanto la adhesión al tratamiento.

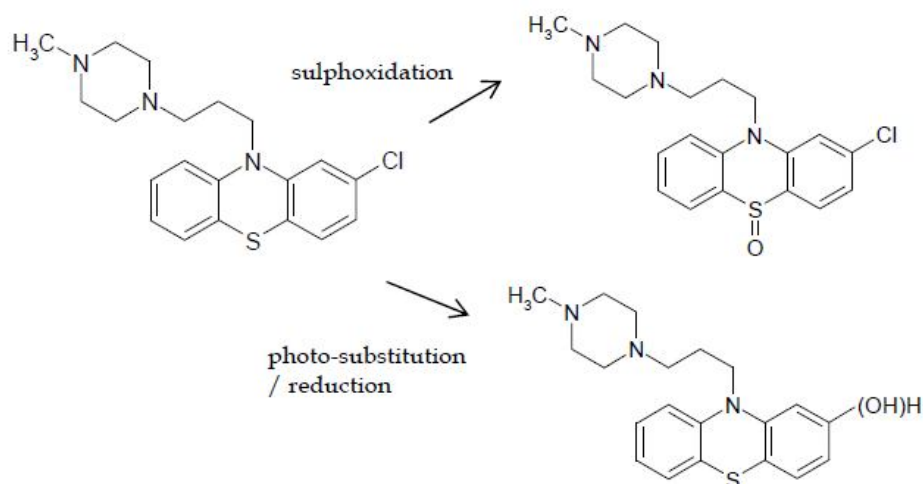
Figura nº128: Progresión de la coloración de los comprimidos de furosemida expuestos a luz fluorescente durante un período de ocho semanas de izquierda (semana 1) a derecha (semana 8) (Haywood *et al.*, 2011)



Prochlorperazina

La prochlorperazina, es una fenotiazina, ampliamente utilizada como antiemético, es susceptible de sufrir oxidación a dimetilsulfóxido bajo la influencia de la luz (Figura nº129).

Figura nº129: Fotodegradación de prochlorperazina



Los principales metabolitos y productos de degradación de las fenotiazinas pueden provocar fotosensibilidad en los pacientes. Glass y colaboradores (Glass *et al.*, 2009') llevan a cabo un estudio de estabilidad de los comprimidos de prochlorperazina una vez reenvasados. Además de la temperatura ambiente controlada (25°C; 60% HR) y acelerada (40°C; 75%RH) los comprimidos también fueron expuestos a las condiciones en uso, tanto en la farmacia como en la casa del paciente. Se valora la estabilidad física según los métodos de la BP, la estabilidad química (usando HPLC) y se realizan pruebas de fotoestabilidad acorde con las condiciones establecidas por las ICH. Los resultados mostraron que tanto los comprimidos acondicionados en SPD como los conservados en su envase original cumplían con los requisitos de estabilidad física establecidos por la BP en cuanto a uniformidad de peso, friabilidad, dureza, desintegración y disolución en todas las condiciones de ensayo. También la estabilidad química se encuentra dentro de los límites establecidos por la BP (contenido de principio activo 95-105%). Sin embargo, hubo notables cambios organolépticos en los comprimidos almacenados bajo las condiciones de uso, con la aparición progresiva de una coloración gris durante un período de ocho semanas, comenzando en la semana 2, el cambio de color surgía en los comprimidos expuestos a la luz, no en los que se conservaban en oscuridad. La coloración y el potencial de efectos adversos producidos por los productos de fotodegradación sugieren que la calidad de los comprimidos está comprometida. Por lo tanto es un dato a tener en cuenta en el reenvasado y almacenamiento de prochlorperazina y advertir a los pacientes que conserven el SPD protegido de la luz, calor y humedad.

Figura nº130: Fotografía de los comprimidos de prochlorperazina expuestos y no expuestos a las condiciones de luz propuestas por la ICH (Q1B).



C. Reenvasado de principios activos sensibles a la oxidación

Sólo un estudio (Perks *et al.*, 2012) expone la estabilidad del reenvasado medicamentos sensibles a la oxidación, sugieren que la clozapina se somete a un proceso foto-oxidativo, ya que la coloración no es aparente durante el período de exposición en ausencia de luz.

Clozapina

La clozapina es un antipsicótico que se utiliza en el tratamiento de la esquizofrenia. Perks y colaboradores realizaron el estudio (Perks *et al.*, 2012) debido a los informes expuestos por la farmacia hospitalaria de SPD con clozapina, devueltos por los pacientes tras observar una decoloración de los comprimidos y la susceptibilidad conocida de clozapina a la oxidación (Kohara *et al.*, 2002). Se evaluó de estabilidad física y química de los comprimidos de clozapina reenvasados en un SPD, durante un período de seis semanas. Se mantuvieron en condiciones forzadas (40°C; 75% HR) y a temperatura ambiente (25°C; 60% HR) colocando el SPD hacia arriba sobre una repisa de la ventana en el laboratorio, con la exposición a luz solar y luz fluorescente. Se compararon los resultados para controlar las muestras almacenadas en el envase original en las condiciones anteriores. El estudio investigó también la estabilidad de las comprimidos expuestos a condiciones de iluminación establecidas en ICH. Aunque se confirmó la estabilidad física a temperatura ambiente, bajo condiciones aceleradas, la prueba de disgregación no cumplió con los requisitos de BP. Sin embargo, la prueba de disolución resultó adecuada dado que el 85% de la clozapina se disuelve en 45 minutos. La estabilidad química fue confirmada para todas las condiciones de almacenamiento, incluyendo condiciones de ICH (de luz), con contenido de clozapina dentro del rango de BP del 90-110%. Basado en la susceptibilidad a la oxidación y con el fin de reproducir la coloración que se observa en la práctica de muestras reenvasadas devueltas por los pacientes, una muestra fue retirada de los envases originales y expuesta a la luz y al aire a temperatura

controlada (Figura nº131). Los resultados confirman la decoloración mencionada en los informes anecdóticos de la práctica clínica.

Figura nº131: Comparación fotográfica del color de los comprimidos de clozapina de izquierda a derecha: control de muestra, muestra almacenada en un SPD en condiciones de temperatura ambiente controlada después de 6 semanas y a la derecha una muestra de las almacenadas en el envase SPD en el alféizar después de 6 semanas (Clopine ® arriba y abajo Clozaril ®) (Haywood *et al.*, 2011)



Este estudio demuestra que la clozapina, cuando se reenvasa correctamente mantiene su estabilidad física y química durante seis semanas. Por lo tanto, se supone que estos informes de decoloración fueron como consecuencia de un manejo inadecuado de estos SPD por los pacientes. Estos resultados destacan la importancia del papel del farmacéutico en la prestación de atención al paciente y asesoramiento sobre la correcta manipulación y almacenamiento de sus SPD

En un estudio llevado a cabo por Yang y colaboradores (Yang *et al.*, 2010), se comparaba la estabilidad de los comprimidos de metoprolol tartrato reenvasados en envases unidosis clase A según la USP, en comparación con el mismo medicamento envasado en su envase original en dos condiciones de almacenamiento diferentes. Los resultados indicaron que no había diferencias en la estabilidad durante 12 meses de almacenamiento a 25°C/60%RH. Sin embargo, se observó una significativa absorción de humedad para los comprimidos de metoprolol reenvasados utilizando material de USP clase A cuando se almacenan a 40°C/75%RH. La absorción de humedad produjo ciertos cambios: un aumento en el peso del comprimido, disminución en la dureza y aumento en la velocidad de disolución. Tal cambio no se observó en los comprimidos almacenados en el envase original. Si la calidad del producto puede verse afectada debido a la infiltración de humedad a través de los materiales de la USP clase A, se deben evitar los materiales clase B de la USP con permeabilidad significativamente mayor para estos medicamentos, especialmente si están formulados con ingredientes higroscópicos. Los resultados resaltan la importancia de seleccionar el material de reenvasado basado en el equilibrio del contenido en humedad de los diferentes componentes de la formulación. Esto es especialmente importante en aquellos medicamentos que están formulados con ingredientes higroscópicos para asegurar su integridad física. Para estos productos aplicando la misma caducidad al producto reenvasado sin estudios de estabilidad podría comprometer la calidad del medicamento, incluso cuando de usa material clase A.

Church y Smith han recopilado los datos recibidos de una serie de fabricantes de medicamentos sobre la posible estabilidad de sus medicamentos cuando se sacan

de su envase original y se reenvasan en sistemas personalizados de dosificación. En la Tabla nº110 se reflejan algunos de los datos expuestos en este trabajo (Church y Smith, 2006).

Tabla nº110: Medicamentos que el laboratorio recomienda no reenvasar en SPD

Nombre del principio activo	Marca comercial	Laboratorio	Información adicional
Aciclovir dispersable	Zovirax dispersable	GSK	Comprimidos dispersables
Amisulpirida	Solian	SS	Higroscópico
Aripripazol	Abilify	BSM	Higroscópico
Baclofen	Lioresal	Cephalon UK	Proteger de la humedad
Cabergolina	Dostinex	Pfizer	Debe almacenarse con desecante
Carbamazepina	Tegretol / retard	Cephalon UK	Susceptible a la humedad
Cefradina	Velocef	BMS	El polvo es higroscópico
Co-careldopa	Sinemet	BMS	Polvo higroscópico
Diclofenaco + misoprostol	Artrotec	Pfizer	El misoprostol es extremadamente sensible a la humedad y se puede degradar
Didanosina comprimidos masticables	Videx	BMS	Higroscópico
Doxazosina	Carduran	Pfizer	No se recomienda su inclusión en sistemas personalizados. "Se debe conservar en su envase original"
Etoposido	Vepesid	BMS	Citotóxico
Finasterida	Proscar	MSD	No debe ser manipulado por mujeres en el caso de estar embarazadas
Hidroxycarbamida	Hydrea	BMS	Citotóxico
Loperamida	Imodium	Janssen-Cilag	Sensible a la humedad y puede cambiar de color
Metilfenidato HCl	Concerta	Janssen-Cilag	Envasar con un desecante
Misoprostol	Cytotec	Pfizer	Sensible a la humedad y se puede degradar
Nifedipino	Adalat retard y capsulas	Bayer	Muy sensible a la luz

Continuación Tabla n°110

Nombre del principio activo	Marca comercial	Laboratorio	Información adicional
Olanzapina	Zyprexa Vetolab	Lilly	Particularmente frágil y delicado, se puede desintegrar debido a la humedad y al aire
Paracetamol/Codeína comprimidos efervescentes		SS	
Piroxicam dispersable	Feldene Melt		Sensible a la humedad
Piridostigmina	Mestinon	Valeant	Almacenar en botes marrones con desecante
Rabeprazol	Pariet	Janssen-Cilag	Higroscópico
Ranitidina	Zantac	GSK	Higroscópico y se degrada en presencia de agua
Topiramato	Topamax	Janssen-Cilag	Higroscópico; hidroxilatos y se vuelven inestables con agua

Tabla n°111: Medicamentos cuya estabilidad ha sido demostrada en un envase diferente al original, pero no necesariamente en un SPD

Nombre del principio activo	Marca comercial	Laboratorio	Información adicional
Alendronato 5mg	Fosamax	MSD	Estable durante 3 meses a 40°C y 75% de humedad relativa
Co-beneldopa dispersable	Madopar dispesable	Roche	Estable al menos 14 días
	Persantin Retard	BI	Sensible a la humedad: estable durante 30 días fuera de su envase original
Esomeprazol	Nexium	AstraZeneca	Estable durante 6 meses a 25°C y humedad relativa 60%
Omeprazol cápsulas	Losec	AstraZeneca	Estable durante 14 días a temperatura ambiente (25-30°C) y 75% HR
Ropinirol	Requip	GSK	Estable 28 días a 25°C y 60% HR
Tacrolimus	Prograf	Fujisawa	Estable 3 meses a 30°C y 75% humedad
Zafirlukast	Accolate	AstraZeneca	Estable 30 días y 60-80% humedad relativa

Ante la preocupación por la posible pérdida de estabilidad de los medicamentos al proceder a su reenvasado, la Universidad Alfonso X el Sabio, en colaboración con la Federación Empresarial de Farmacéuticos Españoles (FEFE) realizó un estudio cuyo objetivo era analizar la estabilidad, en referencia a la capacidad de un principio activo de mantener sus propiedades originales intactas, de los medicamentos incluidos en el tratamiento real de un anciano polimedicado, guardados para la investigación en soportes termosellados como se realizaría en un Sistema Personalizado de Dosificación (SPD) (Lozano *et al.*, 2010).

En todos los casos se ha comprobado que ninguno de ellos podría ser reenvasado en un SPD puesto que no se cumplirían los parámetros físicos necesarios para la estabilidad comprometiendo con ello la seguridad del paciente y la propia eficacia del tratamiento. Algunos reaccionaban ante la humedad ambiental, otros variaban su masa, disminuían su velocidad de disgregación o llegaban a licuarse por la absorción de agua. El estudio pretendía ofrecer datos fiables sobre la estabilidad de algunos medicamentos dispensados mediante un sistema de dosificación personalizado, utilizando para ello la medicación habitualmente reenvasada en un sistema de dosificación personalizado, de un paciente real, con una medicación concreta necesaria para una semana de utilización. Se ha estudiado la estabilidad física de medicamentos que contienen ácido acetilsalicílico, atenolol, atorvastatina, dutasterida y pantoprazol. Para todos ellos se ha determinado la variación día a día, durante una semana, de su uniformidad de masa, higroscopicidad, tiempo de disgregación y friabilidad. Se realizó el envasado del tratamiento del anciano polimedicado durante una semana. Para disponer de suficientes muestras este proceso se repitió 40 veces, quedando los cartuchos reenvasados como se muestra en la Tabla nº112.

Tabla nº112: Distribución de la muestra por cartuchos y día

	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5	DÍA 6	DÍA 7
	Cartucho A1	Cartucho B1	Cartucho C1	Cartucho D1	Cartucho E1	Cartucho F1	Cartucho G1
DESAYUNO	Adiro 100 Paraceta- mol ½ Atenolol 0,5	Adiro 100 Paraceta- mol ½ Atenolol 0,5	Adiro 100 Paraceta- mol ½ Atenolol 0,5	Adiro 100 Paraceta- mol ½ Atenolol 0,5	Adiro 100 Paraceta- mol ½ Atenolol 0,5	Adiro 100 Paraceta- mol ½ Atenolol 0,5	Adiro 100 Paraceta- mol ½ Atenolol 0,5
	Cartucho A2	Cartucho B2	Cartucho C2	Cartucho D2	Cartucho E2	Cartucho F2	Cartucho G2
COMIDA	Paraceta- mol Omic Ocas Avidart 0,5 Atenolol 0,5	Paraceta- mol Omic Ocas Avidart 0,5 Atenolol 0,5	Paraceta- mol Omic Ocas Avidart 0,5 Atenolol 0,5	Paraceta- mol Omic Ocas Avidart 0,5 Atenolol 0,5	Paraceta- mol Omic Ocas Avidart 0,5 Atenolol 0,5	Paraceta- mol Omic Ocas Avidart 0,5 Atenolol 0,5	Paraceta- mol Omic Ocas Avidart 0,5 Atenolol 0,5
	Cartucho A3	Cartucho B3	Cartucho C3	Cartucho D3	Cartucho E3	Cartucho F3	Cartucho G3
CENA	Paraceta- mol Cardyl 20 Atenolol 0,5 Pantecta	Paraceta- mol Cardyl 20 Atenolol 0,5 Pantecta	Paraceta- mol Cardyl 20 Atenolol 0,5 Pantecta	Paraceta- mol Cardyl 20 Atenolol 0,5 Pantecta	Paraceta- mol Cardyl 20 Atenolol 0,5 Pantecta	Paraceta- mol Cardyl 20 Atenolol 0,5 Pantecta	Paraceta- mol Cardyl 20 Atenolol 0,5 Pantecta

Una vez reenvasadas las muestras se guardaron en una cámara cerrada con unas condiciones de almacenamiento correspondientes a la "zona II" descrita por la ICH. La temperatura era de 25°C y la humedad relativa del 60%. La cámara se abría 3 veces al día simulando la toma de medicamentos en las fracciones horarias prescritas para su toma.

Respecto a los resultados obtenidos en el ensayo de higroscopicidad, en la Tabla nº113 se muestra como todos los medicamentos que componían el tratamiento presentan cierta capacidad higroscópica. Según diversos autores (Nunney y Rayner, 2001; Walker, 1992; Borrás, 2005) cuando la forma farmacéutica que se va a reenvasar en un sistema de dosificación personalizado es higroscópica el reenvasado no se puede llevar a cabo, ya que puede ser causa de inestabilidad tanto física como química.

Tabla nº113: Porcentaje de higroscopicidad de la muestra y clasificación según la RFE

	Delicuescente	Muy higroscópica (>15%)	Higroscópica (>2%)	Ligeramente higroscópica (<2% y > 0,2%)
Atorvastatina 20mg		15,96		
Atenolol 50mg		15,07		
Ácido acetil salicílico 100mg			5,83	
Pantoprazol 20mg		16,03		
Dutasterida 0,5mg	LÍQUIDO			
Paracetamol 650mg		16,33		
Hidrocloruro de tamsulosina 0,4mg		15,32		

En el ensayo de uniformidad de masa se obtuvieron los resultados que se muestran en la Tabla nº114. El porcentaje de desviación respecto a la masa media de las muestras a lo largo de la semana se mantienen dentro de los rangos establecidos por la RFE, excepto para el atenolol. La variación de masa podría ser futura causa de pérdida de principio activo y por tanto de inestabilidad terapéutica.

Tabla nº114: Resultados del ensayo de uniformidad de masa de cada uno de los medicamentos del tratamiento. Masa media (mg). Porcentaje desviación (%)

	Muestra control (n=20)	Día 1 (n=20)	Día 2 (n=20)	Día 3 (n=20)	Día 4 (n=20)	Día 5 (n=20)	Día 6 (n=20)	Día 7 (n=20)	(A) (%)	(B)
Atorvastatina 20mg	0,307;0	0,312; 1,63	0,316; 2,93	0,314; 2,28	0,314; 2,14	0,309; 0,65	0,311; 1,30	0,307; 0,23	5	0
Atenolol 50mg	0,109;0	0,083; -23,92	0,126; 15,70	0,099;- 9,58	0,110; 0,45	0,121;1 0,50	0,098; -10,50	0,094; -14,15	7,5	6
Ácido Acetil Salicílico 100mg	0,137;0	0,142; 3,94	0,135; -1,46	0,137;0	0,135;- 1,46	0,132;- 3,65	0,136; -0,73	0,135; -1,46	7,5	0
Pantoprazol 20mg	0,106;0	0,107; 0,94	0,101; -0,94	0,107;- 1,88	0,104; 0,94	0,105;- 4,72	0,107; 0,94	0,106; 0	5	0
Dutasterida 0,5mg	0,627;0	0,617; 1,64	0,631; 0,52	0,632; 0,68	0,612; -2,50	0,638;1, 64	0,634; 1,00	0,631; 0,63	7,5	0
Paracetamol 650mg	0,753;0	0,751; -0,26	0,747; -0,79	0,755; 0,26	0,744; -1,19	0,753;0	0,758; 0,66	0,743; -1,22	7,5	0
Hidrocloruro de tamsulosina 0,4mg	0,250;0	0,249; -0,64	0,250; -0,04	0,249;- 0,64	0,249; -0,64	0,248; -0,04	0,250; -0,64	0,244; -1,04	7,5	0

(A) Porcentaje máximo de desviación de la masa media de la muestra permitido por la RFE.

(B) Unidades de la muestra que sobrepasan el porcentaje máximo de desviación de la masa media de la muestra permitido por la RFE.

El ensayo de friabilidad, se llevo a cabo sólo con paracetamol 650 mg y atenolol 50 mg. En ambos casos el porcentaje de pérdida de masa por abrasión, en la mayoría de los días, superaba el 1% de pérdida de masa respecto a la masa media inicial especificada en la USP, tal y como se muestra en la Tabla nº115, lo que suponía que en los días donde el ensayo de friabilidad superaba el 1% de pérdida de masa el lote no podría ser apto para la administración al paciente.

Tabla nº115: Resultados del ensayo friabilidad de 2 de los medicamentos del tratamiento. Porcentaje de pérdida de masa respecto a la inicial (%).

	Muestra control (n=10)	Día 1 (n=10)	Día 2 (n=10)	Día 3 (n=10)	Día 4 (n=10)	Día 5 (n=10)	Día 6 (n=10)	Día 7 (n=10)	(A) (%)	(B)
Atenolol 50mg	0,91	1,02	1,03	1,02	0,90	1,80	1,01	0,91	1	6
Paracetamol 650mg	0,26	0,14	0,13	1,31	0,8	0,9	1,02	0,26	1	3

(A) Porcentaje máximo de pérdida de masa por friabilidad respecto al inicial permitido por la USP.

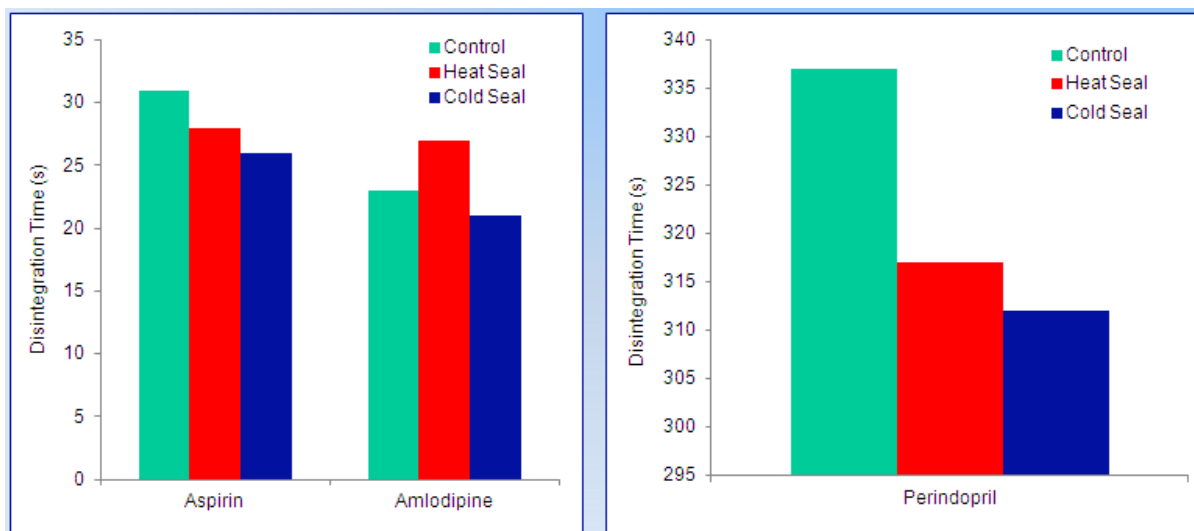
(B) Unidades de la muestra que sobrepasan el porcentaje de pérdida de masa por friabilidad respecto al inicial permitido por la USP.

Para el ensayo de tiempo de disgregación, en el caso de algunos medicamentos, existía una correlación, estadísticamente significativa, entre los días que había permanecido reenvasado el medicamento y la disminución del tiempo de disgregación. El hecho de que cada día que está reenvasado el medicamento pueda disminuir el tiempo de disgregación supone una posible causa de inestabilidad terapéutica, ya que pueden modificarse los parámetros de biodisponibilidad del principio activo.

Como cada tratamiento es diferente, el profesional de la oficina de farmacia se vería obligado a realizar estudios previos de estabilidad que no pongan en riesgo su eficacia y seguridad, además también entra en juego la posible contaminación microbiológica, al mezclar en un mismo envase medicamentos que contienen distintos principios activos y cuyas reacciones no pueden conocerse sin los ensayos.

En un estudio llevado a cabo por Venalink (Rhiannon *et al.*, 2012) se evaluó la estabilidad química y física de tres medicamentos [aspirina](#), [amlodipino](#) y [perindopril](#) reenvasados en SPD (preparados por sellado con calor y en frío), durante un período prolongado de tiempo. El contenido de principio activo de los comprimidos no se redujo significativamente después del almacenamiento durante 5 meses, aunque las propiedades físicas de los comprimidos de perindopril se vieron alteradas después de un almacenamiento prolongado, el tiempo de disgregación era significativamente menor cuando se almacenaba en SPD, en comparación a cuando se almacenaba en el envase original como podemos observar en la Figura nº132.

Figura nº132: Tiempo de disgregación de los comprimidos de aspirina, amlodipino y perindopril



Este estudio ha demostrado que estos productos farmacéuticos pueden almacenarse en SPD para períodos adecuados sin comprometer su estabilidad química, aunque puede disminuir la calidad física y debe darse un período de almacenamiento recomendado en el SPD.

Mariño y colaboradores realizan un estudio para comprobar la estabilidad del **enalapril** en un SPD y compararlo con la estabilidad del mismo en su acondicionamiento primario original. Se han utilizado 10 unidades del dispositivo SPD ANOTA® pill-pack system, colocándose 10 comprimidos del medicamento (Enalapril EFG, 20mg) de forma aleatoria en cada unidad. Los SPDs preparados y el medicamento en el envase original se mantuvieron en estufa a $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ y $75\pm 3\%$ de humedad relativa. A los tiempos de 0, 2, 4, 7, 14, 22, 29, 36, 54 y 80 días se extrajo 1 comprimido de cada SPD (total 10 comprimidos) y 10 comprimidos del envase original y se valoró el principio activo por HPLC por triplicado. La metodología analítica fue convenientemente validada. El porcentaje de enalapril sin degradar, con respecto al valor obtenido en las muestras de referencia el día 0, para el envase primario y el SPD a los 7 días fue 99,90 y 98,95%, a los 14 días 97,25 y 96,41%, a los 29 días 98,70 y 98,45% y a los 80 días 99,95 y 99,05% respectivamente. Se ha comprobado la posibilidad de funcionalizar la cantidad de principio activo sin degradar con respecto al tiempo transcurrido, para un proceso cinético de orden 0 y 1. Se concluyó que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los resultados obtenidos de la estabilidad química de los comprimidos de enalapril en el envase primario y los incorporados en el SPD, al menos durante los 80 días del estudio (Mariño *et al.*, 2004).

Modamio y colaboradores realizaron un estudio para valorar la estabilidad química de **omeprazol** en un SPD y compararlo con la estabilidad del mismo en su acondicionamiento primario. El estudio se realizó con 10 unidades del dispositivo SPD ANOTA® pill-pack system con sellado en frío. En cada uno de ellos se colocaron 10 cápsulas del medicamento (Omeprazol EFG, 20 mg) de forma aleatoria. Tanto los SPDs preparados como el medicamento en el envase original se introdujeron en estufa a $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ y $75\pm 3\%$ de humedad relativa. A tiempos previamente programados

se extrajo 1 cápsula de cada SPD (total 10 cápsulas) y 10 cápsulas del envase original y se valoró el principio activo por HPLC por triplicado. La metodología analítica fue convenientemente validada. Las cantidades medias de omeprazol encontradas en el envase primario y en el SPD a los 7 días fueron $21,34 \pm 0,36$ y $21,27 \pm 0,39$ mg, a los 14 días $20,62 \pm 0,23$ y $21,36 \pm 0,38$ mg, a los 28 días $20,66 \pm 0,21$ y $20,67 \pm 0,33$ mg y a los 60 días $20,61 \pm 0,17$ y $20,68 \pm 0,30$ mg respectivamente. Los resultados obtenidos para establecer un hipotético proceso cinético de orden cero ó 1 de degradación indicaron que no se puede admitir una funcionalidad entre principio activo degradado y tiempo. Los autores confirmaron que durante los 60 días del estudio, no se observó degradación apreciable de omeprazol en las cápsulas acondicionadas en el SPD ANOTA® pill-pack system. Tras el análisis fue posible comprobar la no existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los resultados obtenidos para las cápsulas en el envase primario y las incorporadas en el SPD (Modamio *et al.*, 2010).

CONCLUSIONES

A. Conclusiones obtenidas del estudio comparativo de las farmacopeas analizadas en esta tesis (RFE, USP y JP), códigos oficiales, páginas web de agencias oficiales e información de fabricantes, proveedores de envases y laboratorios farmacéuticos.

1. El análisis comparativo de las tres farmacopeas estudiadas, RFE, USP y JP, permite concluir que en todas ellas se describe el mismo tipo de materiales para la fabricación de envases de medicamentos, aunque la USP es la que dedica un mayor número de apartados a los envases farmacéuticos, seguido por la RFE que requiere ensayos según el uso y la vía de administración del medicamento y por último la JP que es la más escueta aunque en algunos casos es más restrictiva.
2. La posibilidad de migración de los componentes del envase de plástico a la preparación medicamentosa, se contempla en las tres farmacopeas estudiadas pero no se desarrollan los ensayos para poner de manifiesto tal fenómeno. Sin embargo, las agencias regulatorias obligan a que los estudios de compatibilidad medicamento-envase se incluyan en el expediente para la autorización de comercialización de un nuevo medicamento o cuando después de la aprobación se produce un cambio sustancial, ya que las interacciones producidas entre el envase primario y el medicamento que alberga pueden repercutir en la eficacia y seguridad de este último.
3. Los requisitos exigidos a los metales empleados en la fabricación de envases farmacéuticos no están establecidos en farmacopeas. Los ensayos para metales se pueden encontrar en las normas y standards de la ISO, establecidas en colaboración con los fabricantes.
4. El uso de Sistemas Personalizados de Dosificación para mejorar el cumplimiento terapéutico puede ser una alternativa útil pero conlleva inconvenientes al no disponer de información suficiente sobre las condiciones de conservación propias de cada especialidad farmacéutica fuera de su envase original, pudiendo verse alterada su estabilidad y por tanto su eficacia. De hecho, de las tres farmacopeas consultadas, sólo la USP dedica un apartado a las prácticas de envasado-reenvasado de medicamentos sólidos orales en envases de dosis única, además se describe la composición de las láminas empleadas en la fabricación del blíster.
5. Aunque el material de acondicionamiento secundario no viene descrito en ninguna de las farmacopeas estudiadas ni en las páginas web de la EMA, AEMPS, FDA, según la bibliografía analizada se ha detectado migración de tinta de la etiqueta adherida al envase hacia el contenido que alberga, pudiendo provocar broncoespasmo en el paciente, por lo que debería de estar regulado este aspecto. Sólo la OMS dedica un apartado a la gestión de los residuos de envases de medicamentos.

6. Los fabricantes de envases farmacéuticos no sólo utilizan las materias primas referenciadas en las farmacopeas para elaborar los envases y posteriormente se someten a los ensayos descritos en ellas, sino que además recurren a otras normativas para asegurar la calidad de los envases fabricados. La mayoría de los fabricantes tienen implantadas las normas ISO, normas de "calidad" establecidas por la Organización Internacional para la Estandarización. Algunos fabricantes, conscientes de la toxicidad de algunas sustancias como el DEHP, destacan la ausencia de ftalatos en sus productos como una garantía de seguridad.

B. Conclusiones extraídas del estudio de la bibliografía científica sobre interacción medicamento - envase.

1. Aunque el vidrio ha sido considerado un material inerte, se han constatado diversos casos de adsorción de proteínas terapéuticas en la superficie de los envases de vidrio, con la consiguiente alteración y disminución de la actividad terapéutica.
2. La RFE y la USP establecen los ensayos para determinar la liberación de arsénico desde envases de vidrio destinados a contener preparaciones acuosas para administración parenteral. Por el contrario no se hace referencia a ensayos para determinar la liberación de aluminio aunque la bibliografía estudiada en esta tesis pone de manifiesto el riesgo que supone la presencia de este elemento.
3. El uso del DEHP como plastificante en la fabricación de envases de PVC es admitido en las tres farmacopeas estudiadas, aunque la revisión bibliográfica realizada muestra los numerosos efectos tóxicos provocados por la exposición a esta sustancia, sobre todo en determinados grupos de población, como es el caso de los neonatos y determinadas vías de administración. Por ello se propone sustituir el DEHP por otro plastificante en envases destinados a acondicionar formulaciones medicamentosas.
4. Aunque las farmacopeas y normas consultadas permiten el uso de látex natural pese al riesgo que supone la administración de medicamentos en contacto con látex en el caso de personas alérgicas a esta sustancia, la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios, en el año 2008, publicó una circular donde se establece la necesidad de advertir en el etiquetado, prospecto y ficha técnica del medicamento la presencia de látex natural.
5. Aunque en las farmacopeas estudiadas no se definen ensayos ni especificaciones para envases metálicos, numerosos estudios científicos alertan de los riesgos asociados al bisfenol A, por lo que se cree necesario que los límites de exposición a esta sustancia propuestos por las agencias regulatorias, sean sustituidos por otros más restrictivos. En el caso concreto de los envases farmacéuticos evitar el uso de resina epoxi, empleada como recubrimiento de los tubos de aluminio y su empleo en la fabricación de envases de policarbonato. Emplear alternativas más seguras.

GLOSARIO

AEFI: Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

ARNasa A: Ribonucleasa

ASTM: American Society for Testing & Materials

ATBC: Acetil-tri-n-butilcitrato

BADGE: Bisfenol A diglicidil éter. 2,2-bis(4-hidroxifenil)propano bis(2,3-epoxipropil)éter

BASC: Behavior Assessment System for Children

BfArM: Instituto Federal Alemán de Medicamentos y Dispositivos médicos.

BGA: Oficina de Salud Alemana

BgVV: Instituto Federal para la Protección de la Salud de los Consumidores y Medicina Veterinaria

BFDGE: bis (-hidroxifenil) metano bis (2,3-epoxipropil) éteres.

BPA: Bisfenol A

BRC/loP: British Retail Consortium

BS: Normas británicas

BSA: Albúmina de suero bovino

BSE: Encefalopatía bovina espongiforme

BTHC: Butiril-tri-n-hexilcitrato

CABG: Cirugía de bypass coronario

CD: Dicroísmo circular

CFC: Clorofluorocarburos

CKD: Insuficiencia renal crónica

CMC: Concentración crítica micelar

COC: Copolímero de olefina cíclica

ConA: Concanavalina

CONEG: Colition of the Northeastern Govenors

CRC: Child Resistant Closures

CTPA: Child Toy Protection Act USA

DEHA: Dietilhexiladipato

DHEA: Dietil hexil ftalato

DIN: Deutsches Institut für Normung-Instituto Alemán de Normalización.

DINCH: Diisononilester del ácido ciclohexanodicarboxílico

DMF: Drug Master File

DOA: Dioctil adipato

ECMO: Oxigenación extracorpórea

EFSA (European Food Safety Authority): Autoridad europea de seguridad alimentaria

ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*): Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas.

EMA: Agencia Europea de Medicamentos

EMAS (Eco-Management and Audit Scheme): Reglamento Comunitario de Ecogestión y Ecoauditoría.

EN (European Norm): Norma europea

EP: Copolímero amorfo de etileno-propileno

EPA: Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos

EPDM: Etileno-Propileno-Dieno-Monomeros

EPO: Eritropoyetina

EPPI: Agua para preparaciones inyectables

EVA: Etileno Vinil Acetato

EVO: Aceites vegetales epoxidados

FDA: Food and Drug Administration

FEFE: Federación Empresarial de Farmacéuticos Españoles

FSH: Hormona folículo estimulante

GFSI: Global Food Safety Initiative

GMP: Good Manufacturing Practice

HACCP: Hazard Analysis and Critical Control Point

HAS: Hidroxialuminosilicato

HDPE: Polietileno de alta densidad

HFAs: Hidrofluoroalcanos

HL: Hormona luteinizante

HPB: Canadian Drug Master Files

HSA: Albúmina sérica humana

HUVEC: Células endoteliales de vena umbilical

ICH: Conferencia Internacional sobre Armonización

ICONTEC: Instituto Colombiano de Normas Técnicas y Certificación

ISDN: Dinitrato de isosorbida

ISO: Organización Internacional para la Estandarización

JORF: Diario Oficial de la República Francesa

JP: Farmacopea Japonesa

LDPE: Polietileno de baja densidad

LH: Hormona luteinizante

LOAEL: Nivel más bajo en el que se observan efectos adversos

MECPP: Mono 2-etil-5-carboxipentilftalato

MEHP: Mono 2-etilhexilftalato

MIL STD 105D: Sistema de muestreo para aceptación por atributos de mayor uso en el mundo actualmente. Un aspecto central de la norma es el nivel de calidad aceptable (NAC o AQL).

NCF: Normas de Correcta Fabricación

NOAEL: No hay efectos adversos observados

NOGE: Éteres glicidílicos de novolac

OMS: Organización Mundial de la Salud

PC: Policarbonato

PE: Polietileno

PEN: Naftalato de polietileno

PETE o PET: Tereftalato de polietileno

PETG: Copoliéster de polietilentereftalato glicol

Ph. Int: Farmacopea Internacional

PMMA: Metacrilato

PP: Polipropileno

PPCO: Polipropileno copolimero

PPAR: Peroxisome Proliferator Activated Receptor

PPPA: Poison Prevention Packaging Act

PRCA: Aplasia pura de glóbulos rojos

PS: Poliestireno

PTFE: Politetrafluoretileno

PUR: Poliuretano

PVC: Cloruro de polivinilo o vinilo

RACO: Copolímero randomizado de etileno y propileno

RFE: Real Farmacopea Española

SCMPMD: Comité Científico de Medicamentos y Dispositivos Médicos

SEFH.: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

SFDA: Chinese Food and Drug Administration

SPD: Sistema Personalizado de Dosificación

SPI: Sociedad de la Industria de Plásticos

SXR: Receptor para esteroides xenobióticos

TDI: Ingestión diaria tolerada

TEHTM: Tri-(2-etilhexil) trimellitato o trioctiltrimellitato conocido como TOTM.

TPE: Elastómero termoplástico

UNE: Una Norma Española

USP (United States Pharmacopeia): Farmacopea de los Estados Unidos

VCMs: Monómeros de cloruro de vinilo

WHO: World Health Organization

XLPE: Polietileno de alta densidad fibra cruzada

ZDBC: Zinc dibutil ditiocarbamato

ZDEC: Zinc dietil ditiocarbamato

ZDMC: Zinc dimetil ditiocarbamato

BIBLIOGRAFÍA

- Airaudo Ch B, Gayte-Sorbier A, Bianchi CH. Comparative study of the sorption of clomipramine and viloxazine hydrochloride in Stedim 6® and PVC bags. *Bio-Medical Materials and Engineering* 1998; 8: 279-283.
- Airaudo Ch B, Gayte-Sorbier A, Bianchi CH. Compatibility of diazepam (Valium®), clorazepate dipotassium salt (Tranxene®) and midazolam hydrochloride (Hypnovel®) with Stedim 6®, a new multilayer polyethylene-lined film for infusion bags: a comparative study with polyvinyl chloride bags. *J Clin Pharm Ther* 1993; 18:389-392.
- Akers MJ. Packaging development for biologics. Part 1. Vials syringes, cartridges and other devices: Formulation and manufacturing issues and considerations Part 2. Container-closure selection: Common issues and evolution through clinical development. 2011.
- Akers MJ, Nail SL. Development and manufacture of protein pharmaceuticals. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2002.
- Akingbemi BT, Ge R, Klinefelter GR, Zirkin BR, and Hardy MP. Phthalate-induced leydig cell hyperplasia is associated with multiple endocrine disturbances. *PNAS* 2004; 101: 775-780.
- Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic β -cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environ Health Pers.* 2006; 114: 106-114.
- Andrisano V, Gotti R, Leoni A and Cavrini V. Photodegradation studies on atenolol by liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal* 1999. 21: 851-857.
- Arbin A, Jacobsson S, Hänninen K, Hagmann K, Östelius J. Studies on contamination of intravenous solutions from PVC-bags with dynamic headspace GC-MS and LC-diode array techniques. *Int J Pharm.*1986; 28: 211-218.
- Ares M, Bilbao Y, Ezquerro T. Guía de actuación ante niños con alergia al látex. Urgencias de Pediatría. Gurutzetako Ospitalea Hospital de Cruces. Junio 2009.
- Arsène M, Favetta P, Favier B, Bureau J. Comparison of ceftazidime degradation in glass bottles and plastic bags under various conditions. *J Clin Pharm Ther.* 2002; 27: 205-209.
- Aryal S & Skalko-Basnet N. Stability of amlodipine besylate and atenolol in multicomponent tablets of mono-layer and bi-layer types. *Acta Pharmaceut* 2008; 58: 299-308.
- Asakura T, Seino H, Nozaki S and Abe R. Occurrence of coring in insulin vials and possibility of rubber piece contamination by self-injection. *Yakugazu Zasshi* 2001; 121: 459-463.

- Aulton ME. Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Madrid: Elsevier; 2004.
- Autian J. Plastics in pharmaceutical practice and related fields. Part I. J Pharm Sci 1963; 52: 1-23.
- Axelsson JG, Johansson SG, Wrangsjö K. IgE mediated anaphylactoid reactions to rubber. Allergy 1987; 42: 46-50.
- Bee JS, Chiu D, Sawicki S, Stevenson JL, Chatterjee K, Freund E, Carpenter JF, Randolph TW. Monoclonal antibody interactions with micro and nanoparticles: adsorption, aggregation, and accelerated stress studies. J Pharm Sci 2009; 98: 3218-3238.
- Bee JS, Nelson SA, Freund E, Carpenter JF, Randolph TW. Precipitation of a monoclonal antibody by soluble tungsten. J Pharm Sci 2009; 98: 3290-3301.
- Beitz C, Bertsch T, Hannak D, Schrammel W, Einberger C, Wehling M. Compatibility of plastics with cytotoxic drug solutions comparison of polyethylene with other container materials. Int J Pharm 1999; 185: 113-121.
- Beltri P, Bartolome B, Torres L, Planells P. La alergia al látex en la consulta dental. Cien Dent 2005; 2: 133-139.
- Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, Tallman MS, Klinge SA, McWilliams N, *et al.* Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. N Engl J Med 2004; 351: 1403-1408.
- Bennett CL, Cournoyer D, Carson KR, Rossert J, Luminari S, Evens AM, *et al.* Long-term outcome of individuals with pure cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant epoetin: a follow-up report from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR). Project. Blood 2005; 106: 3343-3347.
- Bergquist PA, Kemp EA, Seburg RA, Zhu LM. Acceleration of paraben sorption to polyethylene terephthalate: a freeze-thaw phenomenon. PDA J Pharm Sci Technol 2006; 60: 240-247.
- Bernstein RK. Clouding and deactivation of clear (regular) human insulin. Association with silicone oil from disposable syringes? Diabetes Care 1987; 10: 786-787.
- Blake MJ, Castro L, Leeder JS, Kearns GL. Ontogeny of drug metabolizing enzymes in the neonate. Semin Fetal Neonatal Med 2005; 10: 123-138.
- Blanco C. Latex-fruit syndrome. Current allergy and asthma reports 2003; 3 (Supl. 1): 45-53.

- Bohrer D, Bortoluzzi F, Do Nascimento PC, De Carvalho LM, De Oliveira SR. Low availability of aluminum in formulations for parenteral nutrition containing silicate. JPEN 2009; 33: 694-701.
- Bohrer D, Bortoluzzi F, Do Nascimento PC, De Carvalho LM, Ramirez AG. Silicate release from glass for pharmaceutical preparations. Int J Pharm. 2008; 355: 175-183.
- Bohrer D, Becker E, Nascimento PC, Mörschbacher V, De Carvalho LM, DA Silva, *et al.* Arsenic release from glass containers by action of intravenous nutrition formulation constituents. Int J Pharm 2006; 315: 24-29.
- Bohrer D, Do Nascimento PC, Becker E, De Carvalho LM, Dessuy M. Arsenic species in solutions for parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2005; 29: 1-7.
- Bohrer D, Do Nascimento PC, Becker E, Bortoluzzi F, Depoi F, De Carvalho LM. Critical evaluation of the standard hydrolytic resistance test for glasses used for containers for blood and parenteral formulations. PDA J Pharm Sci Technol. 2004; 58: 96-105.
- Bohrer D, Do Nascimento PC, Binotto R, Carlesso R. Influence of the glass packing on the contamination of pharmaceutical products by aluminium. Part III: Interaction container-chemicals during the heating for sterilisation. J Trace Elem Med Biol 2003; 17: 107-115.
- Bohrer D, Do Nascimento PC, Martins P, Binotto R. Availability of aluminum from glass and an Al form ion exchanger in the presence of complexing agents and amino acids. Anal Chim Acta 2002; 459: 267-276.
- Bohrer D, Do Nascimento PC, Binotto R, Becker E, Pomblum SC. Contribution of the raw material to the aluminum contamination in parenterals. JPEN 2002; 26: 382-8.
- Bohrer D, Do Nascimento PC, Binotto R, Carlesso R. Influence of the glass packing on the contamination of pharmaceutical products by aluminium. Part I: salts, glucose, heparin and albumin. J Trace Elem Med Biol. 2001; 15: 95-101.
- Bohrer D, Do Nascimento PC, Binotto R, Carlesso R. Influence of the glass packing on the contamination of pharmaceutical products by aluminium. Part II: amino acids for parenteral nutrition. J Trace Elem Med Biol 2001; 15: 103-108.
- Bornehag CG, Nanberg E. Phthalate exposure and asthma in children. Int J Androl. 2010; 33: 333-345.
- Borrás R. Sistemas Personalizados de Dosificación desde la Farmacia Comunitaria. Aula de la farmacia 2005; 2: 8-22.

- Boven K, Knight J, Bader F, Rossert J, Eckardt K-U and Casadevall N. Epoetin-associated pure red cell aplasia in patients with chronic kidney disease: solving the mystery. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 [Suppl 3].
- Boven K, Stryker S, Knight J, Thomas A, Van Regenmortel M, Kemeny DM, Power D, Rossert J and Casadevall. The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes. *Kidney Int* 2005; 67: 2346-2353.
- Bowen L, Mangan M, Haywood A, Glass B. Stability of Frusemide tablets repackaged in dose administration aids. *J Pharm Pract Res* 2007; 37: 178-181.
- Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Yolton K, Ye X, Dietrich KN *et al.* Impact of early-life bisphenol A exposure on behavior and executive function in children. *Pediatrics* 2011; 128: 873-882.
- Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, Hornung R, Ye X, Calafat AM *et al.* Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environ Health Persp* 2009; 117: 1945-1952.
- Burchell B, Coughtrie M, Jackson M, Harding D, Fournel-Gigleux S, Leakey J, *et al.* Development of human-liver UDP-glucuronosyltransferases. *Dev Pharmacol Therap* 1989; 13: 70-77.
- Calafat AM, Weuve J, Ye X, Jia LT, Hu H, Ringer S, *et al.* Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit Premature Infants. *Environ Health Persp* 2009; 117: 639-644.
- Calafat AM, Ye XY, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003–2004. *Environ Health Persp* 2008; 116: 39-44.
- Calafat AM, Needham LL, Silva MJ, Lambert G. Exposure to di(2- ethylhexyl) phthalate among premature neonates in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2004; 113: 429-434.
- Camargo FM. Alergia al látex perioperatoria. *Universitas Médica* 2006; 47: 96-99.
- Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992; 305: 609-613.
- Carrillo T, Cuevas M, Muñoz T, Hinojosa M, Moneo I. Contact urticaria and rhinitis from latex surgical gloves. *Contact Dermatitis* 1986; 15: 69-72.
- Cattley RC and Glover SE. Elevated 8-hydroxydeoxyguanosine in hepatic DNA of rats following exposure to peroxisome proliferators: Relationship to carcinogenesis and nuclear localization. *Carcinogenesis* 1993; 14: 2495-2499.

- Cervera E, Richart M, Cabrero J, Laguna A. Influencia de la técnica de perforación de los tapones de goma de los productos inyectables en la cesión de partículas visibles. *Enfermería Científica* 1992; 118: 28-32.
- Citron M. Perplexing peroxisome proliferators. *Environ Health Perspect* 1995; 103: 232-235.
- Cobellis L, Colacurci N, Trabucco E, Carpentiero C, Grumetto L. Measurement of bisphenol A and bisphenol B levels in human blood sera from healthy and endometriotic women. *Biomed Chromatogr* 2009; 23: 1186-1190.
- Colborn T, Vom Sall FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Persp* 1993; 101: 378-384.
- Conkins D, Economou J, Boersma JA and Dedhiya MG. Reversed phase-high performance liquid chromatographic method to measure migration of semivolatile compound, vanillin, in ipratropium bromide inhalation solution. *AAPS Pharmsci* 1999; 1: 66-69.
- Cossum PA and Roberts MJ. Availability of isosorbide dinitrate, diazepam and chlormethiazole from i.v. delivery systems. *Eur J Clin. Pharmacol* 1981; 19 (3): 181-185.
- Council Directive 82/711/EEC of 18 October 1982 amended by Commission Directives 93/8/EEC and 97/48/EC laying down the basic rules necessary for testing migration of the constituents of plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs.
- Chan DK, Lim MS, Choo SH and Tan IK. Vitamin E status of infants at birth. *J Perinat Med* 1999; 27 (5): 395-398.
- Chan K, Swinden J, Donyai P. Pilot study of the short-term physico-chemical stability of atenolol tablets stored in a multi-compartment compliance aid. *EJHP* 2007; 13 (3): 60-66.
- Chantelau EA, Berger M. Pollution of insulin with silicone oil, a hazard of disposable plastic syringes. *Lancet* 1985; 1 (8443):1459.
- Church C, Smith J. How stable are medicines moved from original packs into compliance aids? *PJ* 2006; 276: 75-81.
- Danne T, Niggemann B, Weber B, Wahn U. Prevalence of latex-specific IgE antibodies in atopic and nonatopic children with type I diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 476-478.
- Danschutter D, Braet F, Van Gyseghem E, Hachimi-Idrissi S, Van Bruwaene B, Moloney-Harmon P *et al.* Di-(2-ethylhexyl)phthalate and deep venous

- thrombosis in children: A clinical and experimental analysis. *Pediatrics* 2007; 119 (3): 742-753.
- De Lemos ML, Hamaca L, Vu T. Leaching of diethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride materials into etoposide intravenous solutions. *J Oncol Pharm Pract.* 2005; 11 (4): 155-157.
 - De Muynck C, Colardyn F and Remon JP. Influence of intravenous administration set composition on the sorption of isosorbide dinitrate. *J Pharm Pharmacol* 1991; 43 (9): 601-604.
 - De Muynck C, Remon JP and Colardyn F. The sorption of isosorbide dinitrate to intravenous delivery system. *J Pharm Pharmacol* 1988; 40 (9): 601-604.
 - De Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, Van den Anker JN. Glucuronidation in humans—pharmacogenetic and developmental aspects. *Clin Pharm* 1999; 36 (6): 439-452.
 - Demore B, Vigneron J, Perrin A, Hoffman MA, Hoffman M. Leaching of diethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride bags into intravenous etoposide solution. *J Clin Pharm Ther.* 2002; 27 (2): 139-142.
 - Directiva 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 8 de junio de 2011 que modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano, en lo relativo a la prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal.
 - Directiva 2011/8/UE de la Comisión de 28 de enero de 2011 que modifica la Directiva 2002/72/CE por lo que se refiere a la restricción del uso de bisfenol A en biberones de plástico para lactantes.
 - Directiva 2002/72/CE de la Comisión de 6 de agosto de 2002 relativa a los materiales y objetos plásticos destinados a entrar en contacto con productos alimenticios.
 - Directiva 94/62/CEE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de diciembre de 1994, relativa a los envases y residuos de envases (sobre metales pesados).
 - Directiva 67/548/CEE del Consejo, de 27 de junio de 1967, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas en materia de clasificación, embalaje y etiquetado de las sustancias peligrosas. Sustancias perjudiciales para el medio ambiente anexo I.
 - Donyai P. Quality of medicines stored together in multi-compartment compliance aids. *J Clin Pharm Ther* 2010; 35 (5): 533-543.

- Doull J, Cattley R, Elcombe C, Lake BG, Swenberg J, Wilkinson C, *et al.* Cancer Risk Assessment of di(2-ethylhexyl)phthalate: Application of the new US EPA risk assessment guidelines. *Regulatory toxicology and pharmacology* 1999; 29 (3): 327-357.
- Ducruet V, Vitrac O, Saillard P, Guichard E, Feigenbaum A & Fournier N. Sorption of aroma compounds in PET and PVC during the storage of a strawberry syrup. *Food Addit Contam* 2007; 24 (11): 1306-1317.
- Duncan MR, Lee JM, Warchol MP. Influence of surfactants upon protein/peptide adsorption to glass and polypropylene. *Int J Pharm* 1995; 120 (2): 179-188.
- Ennis R, Pritchard R, Nakamura C, Coulon M, Yang T, Visor G *et al.* Glass vials for small volume parenterals: Influence of drug and manufacturing processes on glass delamination. *Pharm Dev Technol* 2001; 6 (3): 393-405.
- Epstein JB, Onno EM, Roy A. Latex allergies [letter]. *J Can Dent Assoc* 1997; 63 (11): 803.
- Eseverri JL, Botey J, Cozzo M. Prevalence of allergy to latex in the pediatric population. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1999; 27 (3): 133-140.
- Esteva de Sagreda J, González Núñez JF. *Historia de la Farmacia*. Grupo Ars XXI de Comunicación. Barcelona 2005.
- Fajardo P, Baena MI, Fernández-Llimós F, Faus MJ. Análisis de la información sobre las condiciones de conservación fuera del envase original de los medicamentos más prescritos. *Pharm Care Esp* 2001; 3 (6): 422-432.
- Faouzi MA, Dine T, Luyckx M, Brunet C, Mallevais ML, Goudaliez F *et al.* Stability, compatibility and plasticizer extraction of miconazole injection added to infusion solutions and stored in PVC containers. *J Pharm Biomed Anal* 1995; 13 (11): 1363-1372.
- Faouzi MA, Khalfi F, Dine T, Luyckx M, Brunet C, Gressier B, *et al.* Stability, compatibility and plasticizer extraction of quinina injection added to infusion solutions and stored in polyvinyl chloride (PVC) containers. *J Pharm Biomed Anal* 1999; 21 (5): 923-930.
- *Farmacopea Japonesa XVI*. The Ministry of Health, Labour and Welfare Ministerial Notification N° 65. Edición publicada en el año 2011
- Faulí y Trillo. *Tratado de Farmacia Galénica*. Madrid: Editorial Luzán 5, S.A. 1993.

- Ferrara G, Bertoldo M, Scoponi M, Cirdelli F. Difusión coefficient and activation energy of Irganox 1010 in poly (propylene-co-ethylene) copolymers. *Polym Degrad Stabil* 2001; 73 (3): 411-416.
- Florido JF, Navarro A, Conde M, Torres M, Adame E, en representación del Servicio Andaluz de Salud. Recomendaciones para la prevención y tratamiento de la alergia al látex. Sevilla, 2004: 5-30.
- Food and Drug Administration. U.S. Department of Health and Human Services. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Inhalación de medicamentos envasados en envases semipermeables. Julio 2002.
- Food and Drug Administration. Safety assessment of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) released from PVC medical Devices. 2001.
- Food and Drug Administration. Natural rubber-containing medical devices; user labeling—final rule; interpretation. 1998; 63:24934-5.
- Food and Drug Administration Medical alert: allergic reactions to latex-containing medical devices. 1991.
- Formulario Nacional. 1ª Ed. rev. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Madrid. 2007.
- Frenette AJ, McLean RD, Williamson D, Marsolais P, Donnelly RF. Stability of levothyroxine injection in glass, polyvinyl chloride, and polyolefin containers. *ASHP* 2011; 68 (18): 1723-1728.
- Frosch PJ, Wahl PJ, Bahmer FA, Maasch HJ. Contact urticaria to rubber gloves is IgE mediated. *Contact Dermatitis* 1986; 14 (4): 241-245.
- Furuya S, Kumamoto Y, Sugiyama S. Fine structure and development of Sertoli junctions in human testis. *Arch Androl* 1978; 1 (3): 211-219.
- Galloway T, Cipelli R, Guralnik J, Ferrucci L, Bandinelli S, Corsi AM *et al*. Daily bisphenol A excretion and associations with sex hormone concentrations: results from the InCHIANTI adult population study. *Environ Health Perspect* 2010; 118 (11):1603-1608.
- Gershon SK, Luksenburg H, Cote TR, Braun MM. Pure redcell aplasia and recombinant erythropoietin. *New Engl J Med* 2002; 346 (20):1584-1586.
- Glass B, Haywood A, Llewelyn V, Mangan M. Compliance aids and medicine stability: new evidence of quality assurance. *Current drug safety* 2009; 4 (1): 74-78.
- Glass B, Mangan M y Haywood A. Prochlorperazine tablets repackaged into dose administration aids: can the patient be assured of quality? *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2009; 34 (2): 161-169.

- Goeters C, Theissen JL, Kastner H, Brunner W. An anaphylactic reaction under anesthesia due to a combined latex and ethylene oxide allergy. *Anasth Intensiv Notf* 1993; 28 (5): 326-329.
- Gómez Caamaño JL. Páginas de Historia de la Farmacia. Barcelona: Sociedad Nestlé. A.E.P.A; 1982.
- Gonzalez FJ, Peters JM and Cattley RC. Mechanism of action of the nongenotoxic peroxisome proliferators: Role of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *JNCI* 1998; 90 (2):1702-1709.
- Goodall KT, Chooi CC and Gallus AS. Heparin stability: effects of diluent, heparin activity, container and pH. *J Clin Pathol* 1980; 33 (12):1206-1211.
- Gotardo MA, Monteiro M. Migration of diethylhexyl phthalate from PVC bags into intravenous cyclosporine solutions. *J Pharm Biomed Anal.* 2005; 38 (4): 709-713.
- Greenberg ER, Barnes AB, Resseguie L, Barrett JA, Burnside S, Lanza LL *et al.* Breast cancer in mothers given diethylstilbestrol in pregnancy. *New Engl J Med* 1984; 311 (22):1393-1398.
- Grohgan H, Rischer M, Brandl M. Adsorption of the decapeptide Cetrorelix depends both on the composition of dissolution medium and the type of solid surface. *Eur J Pharm Sci* 2004; 21 (2-3):191-196.
- Gutcher GR, Lax AA, Farrell PM. Vitamin A losses to plastic intravenous infusion devices and an improved method of delivery. *Am J Clin Nutr* 1984; 40 (1): 8-13.
- Haider N and Karlsson S. Loss and transformation products of the aromatic antioxidants in MDPE film under long-term exposure to biotic and abiotic conditions. *J Appl Polym Sci* 2002; 85 (5): 974-988.
- Haishima Y, Hayashi Y, Yagami T, Nakamura A. Elution of bisphenol-A from hemodialyzers consisting of polycarbonate resins. *J Biomed Mater Res* 2001; 58 (2): 209-215.
- Hamilton RG, Brown RH, Veltri MA, Feroli ER, Primeau MN, Schauble JF *et al.* Administering pharmaceuticals to latex allergic patients from vials containing natural rubber latex closures. *Am J Health-Syst Ph* 2005; 62 (17): 1822-1827.
- Hamosh M. Digestion in the newborn. *Clin Perinatol* 1996; 23 (2):191-209.
- Hanaoka T, Kawamura N, Hara K and Tsugane S. Urinary bisphenol A and plasma hormone concentrations in male workers exposed to bisphenol A diglycidyl ether and mixed organic solvents. *Occup Environ Med* 2002; 59 (9): 625-628.

- Hanawa T, Endoh N, Kazuno F, Suzuki M, Kobayashi D, Tanaka M *et al.* Investigation of the release behavior of diethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride tubing for intravenous administration based on HCO60. *Int J Pharm* 2003; 267 (1-2): 141-149.
- Hanawa T, Muramatsu E, Asakawa K, Suzuki M, Tanaka M, Kawano K *et al.* Investigation of the release behavior of diethylhexyl phthalate from the polyvinyl-chloride tubing for intravenous administration. *Int J Pharm* 2000; 210: 109-115.
- Hauser R, Meeker JD, Park S, Silva MJ, Calafat AM. Temporal variability of urinary phthalate metabolite levels in men of reproductive age. *Environ Health Persp* 2004; 112 (17): 1734-1740.
- Haverkamp JB, Lipke U, Zapf T, Galensa R, Lipperheide C. Contamination of semi-solid dosage forms by leachables from aluminium tubes. *Eur J Pharm Biopharm* 2008; 70 (3): 921-928.
- Hawe A, Friess W. Formulation development for hydrophobic therapeutic proteins. *Pharm Dev Technol* 2007; 12 (3): 223-237.
- Haywood A, Llewelyn V, Robertson S, Mylrea M, Glass B. Dose administration aids: Pharmacists role in improving patient care. *AMJ* 2011; 4 (4): 183-189.
- Haywood A, Mangan M, Glass B. Stability implications of repackaging paracetamol tablets into dose administration aids. *JPPR* 2006; 36 (1): 25-28.
- Health Care Without Harm. Preventing Harm from Phthalates. Avoiding PVC in Hospitals. 2004.
- Hebl JR, Hall BA, Sprung J. Prolonged cardiovascular collapse due to unrecognized latex anaphylaxis. *Anesth Analg* 2004; 98 (4):1124-1126.
- Hermeling S, Schellekens H, Crommelin DJ, Jiskoot W. Micelle-associated protein in epoetin formulations: a risk factor for immunogenicity?. *Pharmaceut Res* 2003; 20 (12):1903-1907.
- Hernández F, Navascues I. Notas galénicas: El acondicionamiento de los medicamentos. *Panace@* 2004; 5:17-18.
- Hernández F, Navascues I. Terminología galénica: Material de acondicionamiento. Generalidades. *Panace@* 2000; 1 (2): 10-12.
- Hernández F, Navascues I. Notas galénicas: Presentación, partes de una ampolla, apertura de una ampolla. *Panace@* 2000'; 1 (1): 11-12.
- Heudorf U, Mersch-Sundermann V, Angerer J. Phthalates: Toxicology and exposure. *Int J Hyg. Envir Heal* 2007; 210 (5): 623-634.

- Hiroi H, Tsutsumi O, Takeuchi T, Momoeda M, Ikezuki Y, Okamura A *et al.* Differences in serum bisphenol A concentrations in premenopausal normal women and women with endometrial hyperplasia. *Endocr J.* 2004; 51 (6): 595-600.
- Hirsch JI, Wood JH and Thomas RB. Insulin adsorption to polyolefin infusion bottles and polyvinyl chloride administration sets. *Am J Hosp Pharm.* 1981, 38 (7): 995-997.
- Hoehne M, Samuel F, Dong A, Wurth Ch, Mahler H-Ch, Carpenter JF *et al.* Adsorption of monoclonal antibodies to glass microparticles. *J Pharm Sci* 2011; 100 (1): 123-132.
- Hoffman RP. Látex hypersensitivity in a child with diabetes. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154 (Supl. 3): 281-282.
- Horne DC, Torrance I, Modine T, Gourlay T. The effect of priming solutions and storage time on plasticizer migration in different PVC tubing types--implications for wet storage of ECMO systems. *J Extra Corpor Technol.* 2009; 41 (4):199-205.
- <http://bandres.com/> (acceso noviembre 2012).
- <http://elpais.com/> (acceso octubre 2010).
- <http://extranet.boe.es/> (acceso 2011-2014).
- <http://facaf.org.ar/> (acceso marzo 2013).
- <http://honeywell.com/> (acceso noviembre 2012).
- Hugo ER, Brandebourg TD, Woo JG, Loftus J, Alexander JW and Ben-Jonathan N. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environ Health Persp* 2008; 116:1642-1647.
- Illum L and Bundgaard H. Sorption of drugs by plastic infusion bags. *Int J Pharm J Pharm* 1982; 10: 339-345.
- Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Sasaki H, Tanaka T and Tsugane S. Urinary bisphenol-A concentration in infertile Japanese women and its association with endometriosis: a cross-sectional study. *EHPM* 2007; 12 (6): 258-264.
- Jansen PLM, Mulder GJ, Burchell B, Bock KW. New developments in glucuronidation research: report of a workshop on glucuronidation, its role in health and disease. *Hepatology* 1992; 15 (3): 532-544.

- Jenke DR. Evaluation of the chemical compatibility of plastic contact materials and pharmaceutical products; safety considerations related to extractables and leachables. *J Pharm Sci.* 2007; 96 (10): 2566-2581.
- Jenke DR, Story J, Lalani R. Extractables/leachables from plastic tubing used in product manufacturing. *Int J Pharm* 2006; 315:75-92.
- Jenke D. Extractable/leachable substances from plastic materials used as pharmaceutical product containers/devices. *PDA J Pharm Sci Technol* 2002; 56 (6): 332-371.
- Jiang Y, Nashed-Samuel Y, Li C, Liu W, Pollastrini J, Mallard D, Wen Z-Q, *et al.* Tungsten-induced protein aggregation: Solution behavior. *J Pharm Sci* 2009; 98 (12): 4695-4710.
- Jones LS., Kaufmann A., Middaugh CR. Silicones oil induced aggregation of proteins. *J Pharm Sci* 2005; 94 (4): 918-927.
- Jones JM, Sussman GL, Beezhold DH. Latex allergen levels in injectable collagen stored in syringes with rubber plungers. *Urology* 1996; 47 (6): 898-902.
- Kambia NK, Dine T, Dupin-Spriet T, Gressier B, Luyckx M, Goudaliez F *et al.* Compatibility of nitroglycerin, diazepam and chlorpromazine with a new multilayer material for infusion containers. *J Pharm Biomed Anal.* 2005; 37 (2): 259-264.
- Kambia NK, Dine T, Gressier B, Bah S, Germe AF, Luyckx M *et al.* Evaluation of childhood exposure to di (2-ethylhexyl) phthalate from perfusion kits during long-term parenteral nutrition". *Int J Pharm.* 2003; 262 (1-2): 83-91.
- Kang JH, Kondo F, Katayama Y. Human exposure to bisphenol A. *Toxicology* 2006; 226 (2-3): 79-89.
- Kerwin B, Deechongkit S, Park S, Kim J, Burnett H. Effects of polysorbates 20 and 80 on the structure and stability of darbepoetin and epoetin alfa. Abstracts of the 41st ERA– EDTA Congress, Lisboa; 2004.
- Kohara T, Koyama T, Fujimura M, Tanaka H, Maeda J, Fujimoto T, *et al.* Y-931, a novel atypical antipsychotic drug, is less sensitive to oxidative phenomena. *Chem Pharm Bull* 2002; 50: 818-821.
- Kowaluk EA, Roberts MS, Polack AE. Factors affecting the availability of diazepam stored in plastic bags and administered through intravenous sets. *Am J Hosp Pharm* 1983; 40 (3): 417-423.
- Kuelto LA, Wang W, Randolph TW, Carpenter JF. Effects of solution conditions, processing parameters, and container materials on aggregation of a

- monoclonal antibody during freeze-thawing. *J Pharm Sci* 2008; 97 (5):1801-1812.
- Lackner TE, Baldus D, Butler CD, Amyx C, Kessler G. Lidocaine stability in cardioplegic solution stored in glass bottles and polyvinyl chloride bags. *Am J Hosp Pharm* 1983; 40 (1): 97-101.
 - Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB *et al.* Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and Laboratory Abnormalities in Adults. *JAMA* 2008; 300 (11): 1303-1310.
 - Lanuza Rubio MD, Colomina Rodríguez J. Alergia al látex: un problema emergente de salud. *Atención Farmacéutica* 2000; 2 (2): 164-169.
 - Laschi A, Sehnal N, Alarcon A. Container-Content Compatibility Studies: A Pharmaceutical Team's Integrated Approach. *PDA J Pharm Sci Technol* 2009; 63 (4): 285-293.
 - Lassen B, Malmsten M. Structure of protein layers during competitive adsorption. *J Colloid Interf Sci* 1996; 180: 339-349.
 - Latini G. Monitoring phthalate exposure in humans. *Clin Chim Acta* 2005; 361 (1-2): 20-29.
 - Le Hir A. *Farmacia galénica*. Masson. París.1995.
 - Leakey JEA, Hume R, Burchell B. Development of multiple activities of UDP-glucuronyltransferase in human liver. *Biochem J* 1987; 243 (3): 859-861.
 - Lee PC, Borysewicz R, Struve M, Raab K, Werlin SL. Development of lipolytic activity in gastric aspirates from premature infants. *J Pediatr Gastr Nutr* 1993; 17 (3): 291-297.
 - Lee MG and Fenton May V. Absorption of isosorbide dinitrate by PVC infusion bags and administration sets. *J Clin Hosp Pharm* 1981; 6: 209-211.
 - Leepipatpiboon N, Sae-Khow O, Jayanta S. Simultaneous determination of bisphenol A-diglycidyl ether, bisphenol F-diglycidyl ether, and their derivatives in oil-in-water and aqueous-based canned foods by high performance liquid chromatography with fluorescence detection, *J Chromatogr A* 2005;1073 (1-2): 331-339.
 - Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
 - Ley 19/1998, de 25 de noviembre de Ordenación y Atención Farmacéutica de la Comunidad de Madrid.

- Ley 26/1986, de 19 de julio, general para la defensa de los consumidores y usuarios.
- Leynadier F, Herman D, Vervloet D, Andre C. Specific immunotherapy with a standardized latex extract versus placebo in allergic healthcare workers. *J Allergy Clin Immun* 2000 (3); 106: 585-590.
- Li DK, Zhou Z, Qing D, He Y, Wu T, Miao M *et al*. Occupational exposure to bisphenol-A (BPA) and the risk of self-reported male sexual dysfunction. *Human Reprod* 2010; 25 (2): 519–527.
- Li DK, Zhou Z, Miao M, He Y, Qing D, Wu T *et al*. Relationship between urine bisphenol-A (BPA) level and declining male sexual function. *J Androl* 2010; 31(5):500-506.
- Li DK, Zhou Z, Miao M, He Y, Wang J, Ferber J *et al*. Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertil and Steril* 2010; 95(2):625-630.
- Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P. Pure red-cell aplasia “epidemic”-mystery completely revealed?. *Proceedings of the ISPD 2006-The 11 th Congress of the ISPD. August 25– 29, 2006, Hong Kong. Peritoneal Dialysis International* 2007; 27.
- Locatelli F, Del Vecchio L. Pure red cell aplasia secondary to treatment with erythropoietin. *Artif Organs* 2003; 27: 755–758.
- Loff PD, Subotic U, Oulmi-Kagermann J, Kränzlin B, Reinecke MF, Staude C. Diethylhexylphthalate extracted by typical newborn lipid emulsions from polyvinylchloride infusion systems causes significant changes in histology of rabbit liver. *JPEN Parenter Enter* 2007; 31(3):188-193.
- Loff S. Extraction of di-ethylhexyl-phthalate from perfusion lines of various material, length and brand by lipid emulsions. *J Pediatr Gastr Nutr* 2004; 39 (4): 341-345.
- Loff S, Kabs F, Witt K. Polyvinylchloride infusion lines expose infants to large amounts of toxic plasticizers. *J Pediatr Surg* 2000; 35:1775-1781.
- López Tello J. El envase de los productos farmacéuticos. Confarma, S.L. 1998.
- Lozano MC, Valero M, Romero CS y De Jesús F. Estudio de la estabilidad de medicamentos en los Sistemas Personalizados de Dosificación Personalizados (SPD) a propósito de un caso. Facultad de Farmacia. Universidad Alfonso X El Sabio. 2010.
- Llewelyn VK, Mangan MF, Glass BD. Stability of sodium valproate tablets repackaged into dose administration aids. *J Pharm Pharmacol* 2010; 62 (7): 838-843.

- Lloyd SC and Foster PM. Effect of mono-(2-ethylhexyl) phthalate on folliclestimulating hormone responsiveness of cultured rat Sertoli cells. *Toxicol Appl Pharm* 1988; 95 (3): 484-489.
- Malamed SF. Medical emergencies in the dental office. 5th ed. St. Louis (MO): Mosby 2000; 394.
- Maloney EK, Waxman DJ. Trans-Activation of PPARAlpha and PPARgamma by structurally diverse environmental chemicals. *Toxicol Appl Pharm* 1999; 161 (2): 209-218.
- Marcato B, Guerra S, Vianello M, Scalia S. Migration of antioxidant additives from various polyolefinic plastics into oleaginous vehicles. *Int J Pharm* 2003; 257 (1-2): 217-225.
- Mariño EL, Braza AJ, Tobaruela G, Sebarroja J, Modamio P, Lastra CF. Estabilidad química de enalapril en un Sistema personalizado de Dosificación. Unidad de Farmacia Clínica y Farmacoterapia. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona. 2004.
- Markey CM, Luque EH, Muñoz De Toro M, Sonnenschein C, Soto AM. In utero exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. *Biol Reprod.*2001; 65 (4): 1215-1223.
- Martens HJ, De Goede PN, Van Loenen AC. Sorption of various drugs in polyvinyl chloride, glass, and polyethylene-lined infusion containers. *Am J Hosp Pharm.* 1990; 47 (2): 369-373.
- Masuno H, Iwanami J, Kidani T, Sakayama K and Honda K. Bisphenol A accelerates terminal differentiation of 3T3-L1 cells into adipocytes through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Toxicol Sci* 2005; 84 (2): 319-327.
- Masuno H, Kidani T, Sekiya K, Sakayama K, Shiosaka T, Yamamoto H *et al.* Bisphenol A in combination with insulin can accelerate the conversion of 3T3-L1 fibroblasts to adipocytes. *J Lipid Res* 2002; 43 (5): 676-684.
- Masuyama H, Suwaki N, Tateishi Y, Nakatsukasa H, Segawa T, Hiramatsu Y. The pregnane X receptor regulates gene expression in a ligand- and promoter-selective fashion. *Mol Endocrinol* 2005; 19 (5): 1170-1180.
- Mathest JM. Protein Adsorption to Vial Surfaces – Quantification, Structural and Mechanistic Studies. [Tesis doctoral] 2010.
- McCormack DR, Heisser AI, Smith LJ. Intraoperative vecuronium anaphylaxis compounded by latex hypersensitivity. *Ann Allergy* 1994; 73 (5): 405-408.
- Mcleod AG, Walker IR, Zheng S, Hayward CP. Loss of factor VIII activity during storage in PVC containers due to adsorption. *Haemophilia* 2000; 6 (2): 89-92.

- Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Urinary bisphenol A concentrations in relation to serum thyroid and reproductive hormone levels in men from an infertility clinic. *Environ Sci Technol* 2010; 44 (4):1458-1463.
- Meeker JD. Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary bisphenol A among men from an infertility clinic. *Reprod Toxicol* 2010; 30 (4): 532-539.
- Melnick RL, Kohn MC. Implications for risk assessment of suggested nongenotoxic mechanisms of chemical carcinogenesis. *Environ Health Perspect*, 1996; 104 (Supplement): 123-135.
- Melton AL. Allergenicity of latex syringe components. In: *Proceedings of the international latex conference: sensitivity to latex in medical devices*. Rockville, MD: Food and Drug Administration; 1992: 26.
- Melzer D, Rice NE, Lewis C, Henley WE, Galloway TS. Association of urinary bisphenol A concentration with heart disease: Evidence from NHANES 2003/06. *PLoS ONE* 2010; 5 (1): PMC2800195
- Mendiola J, Jørgensen N, Andersson AM, Calafat AM, Ye X, Redmon JB *et al.* Are environmental levels of bisphenol A associated with reproductive function in fertile men? *Environ Health Persp* 2010; 118 (9): 1286-1291.
- Modamio P, Braza AJ, Tobaruela G, Sebarroja J, Lastra CF, Mariño EL. Estabilidad química de omeprazol en un Sistema Personalizado de Dosificación. *Unidad de Farmacia Clínica y Farmacoterapia*. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona. 2010.
- Mok-Lin E, Ehrlich S, Williams PL, Petrozza J, Wright DL, Calafat AM *et al.* Urinary bisphenol A concentrations and ovarian response among women undergoing IVF. *Int J Androl* 2009; 33 (2): 385-393.
- Monfort N, Ventura R, Latorre A, Belalcázar V, López M, Segura J. Urinary di-(2-ethylhexyl) phthalate metabolites in athletes as screening measure for illicit blood doping: a comparison study with patients receiving blood transfusion. *Transfusion* 2010; 50 (1): 145-149.
- Moorhatch P, Chiou WL. Interactions between drugs and plastic intravenous fluid bags. I: Sorption studies on 17 drugs. *Am J Hosp Pharm* 1974; 31 (1): 72-78.
- Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N *et al.* Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *J Clin Endocr Metab* 2002; 87 (11): 5185-5190.

- Mouser JF, Wu AH, Herson VC. Aluminum contamination of neonatal parenteral nutrient solutions and additives. *Am J Health-Syst Ph* 1998; 55 (10): 1071-1072.
- Murakami K, Ohashi A, Hori H, Hibiya M, Shoji Y, Kunisaki M *et al.* Accumulation of bisphenol A in hemodialysis patients. *Blood Purificat* 2007; 25 (3): 290-294.
- Muñoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C *et al.* Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology* 2005; 146 (9): 4138-4147.
- Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA, Sonnenschein C and Soto AM. Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. *Reprod toxicol* 2007; 23 (3): 383-390.
- Nakazawa H, Yamaguchi A, Inoue K, Yamazaki T, Kato K, Yoshimura Y *et al.* In vitro assay of hydrolysis and chlorohydroxy derivatives of bisphenol A diglycidyl ether for estrogenic activity. *Food Chem Toxicol* 2002; 40 (12): 1827-1832.
- Navarrete MA, Salas A, Palacios L, Marín JF, Quiralte J, Florido JF. Alergia al látex. *Farmacia Hospitalaria* 2006; 30 (30): 177-186.
- Navascués I, Hernández F. Notas galénicas: aerosoles farmacéuticos (I). *Panace@*. 2003; 4 (11): 9-13.
- Nelson LP, Soporowski NJ, Shusterman S. Latex allergies in children with spina bifida: relevance for the pediatric dentist. *Pediatr Dent* 1994; 16 (1): 18-22.
- Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, Tursi A. Reported latex allergy in dental patients. *Oral Surg Oral Med O.* 2002; 93 (2):144-148.
- No authors listed. Drug interactions with medical plastics. *Drug Intel Clin Phar* 1983; 17 (10): 726-731.
- Norde W, Haynes CA. Reversibility and the mechanism of protein adsorption, *ACS Symposium Series* 1995; 602: 26-40.
- Norman PS, Peebles RS. In vivo diagnostic allergy testing methods. *Manual of clinical laboratory immunology*. 5th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press 1997; 875-880.
- Nunney JM, Rayner DKT. How are multi-compartment compliance aids used in primary care? *Pharm J* 2001; 267: 784-789.
- Obladen M, Loui A, Kampmann W, Renz H. Zinc deficiency in rapidly growing preterm infants. *Acta Paediatr* 1998; 87 (6): 685-691.

- Ogino J, Noguchi K, Terato K. Adsorption of secretin on glass surfaces. *Chem Pharm Bull* 1979; 27 (12): 3160-3163.
- Olea N, Pulgar R, Perez P, Olea-Serrano, Rivas A, Novillo-Fertrell *et al.* Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environ Health Persp* 1996; 104 (3): 298-305.
- Opinión of the Scientific Committee on Food on Bisphenol A. SCF/CS/PM/3936 Final 3 May 2002.
- Orias MH, Galvao de Jesús P, Teixeira F, Mendes W. Safety of drug therapy in latex-allergic patients. *Einstein* 2008; 6 (1): 13-19.
- Ortega JA. Exposición a ftalatos y bisfenol A en los centros sanitarios: medidas preventivas. Jornada Técnica Productos sanitarios y Medio Ambiente el equilibrio necesario. Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España; 2011.
- Ortega JA, Ferris J, Molini N, López JA, García J, Cánovas *et al.* Hospital sostenible (Parte I). Exposición pediátrica a cloruro de polivinilo y ftalatos. Medidas preventivas. *Revista Española de Pediatría*. 2002; 58 (4): 251-266.
- Ozawa Yasunori and Koibuchi Noriyuki. The endocrine disrupting chemical, diethylhexyl phthalate, activates MDR1 gene expression in human colon cancer LS174T cells. *Revista de Endocrinología* 2006; 190 (3): 897-902.
- Pardo O, Yusà Y, León N, Pastor A. Determination of bisphenol diglycidyl ether residues in canned foods by pressurized liquid extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2006; 1107: 70-78.
- Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E. Sublingual desensitization: a new approach to the latex allergy problem. *Anesth Analg*. 2002; 95: 956-960.
- Pearson SD, Trissel LA. Leaching of diethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride containers by selected drugs and formulation components. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50 (7): 1405-1409.
- Pérez Montero MP. ¿Cómo mejorar la adherencia al tratamiento por parte de nuestros pacientes? Dispositivos de ayuda al cumplimiento. Centro de Información de Medicamentos. Albarello 09 abril 2008.
- Perks S, Robertson S, Haywood A and Glass B. Clozapine repackaged into dose administration aids: a common practice in Australian hospitals. *Int J Pharm Pract* 2012; 20 (1): 4-8.
- Peters JM, Taubeneck MW, Keen CL & Gonzalez FJ. *Teratology* 1997; 56 (5): 311-316.

- Petty CMD, Cunningham N.L.M.D, Major MC. Insulin adsorption by glass infusion bottles, polyvinylchloride infusion containers, and intravenous tubing. *Anesthesiology* 1974; 40 (4): 400-404.
- Pham HQ, Marks MJ. Epoxy Resins. [Online], Jan. 15, 2005, Available from: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. 7th ed. 2008. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.
- Pharmaceutical Forum. Proposal to prohibit the use of natural rubber latex for use in elastomeric closures for injection. 1996; 22: 2886-2887.
- Poole RI, Schiff L, Hunte SR, Wong A, Mackenzie N, Kerner JA. Jr. Aluminium content of Parenteral Nutrition in Neonates: Measured Versus Calculated Levels. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50 (2): 208-211.
- Prats L, Valle L, Alonso R y Herranz N (ITENE). Envase y embalaje. Nociones sobre calidad y seguridad del envase farmacéutico. *Farmaespaña Industrial* Enero/Febrero 2012.
- Primeau MN; Adkinson NF; Hamilton RG. Natural rubber pharmaceutical vial closures release latex allergens that produce skin reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107 (6): 958-962.
- Prins GS, Birch L, Tang WY, Ho SM. Developmental estrogen exposures predispose to prostate carcinogenesis with aging. *Reprod Toxicol* 2007; 23 (3): 374-382.
- Rael LT, Bar-Or R, Ambruso DR, Mains CW, Slone DS, Craun ML, *et al.* Phthalate esters used as plasticizers in packed red blood cell storage bags may lead to progressive toxin exposure and the release of pro-inflammatory cytokines. *Oxid Med Cell Longev.* 2009; 2 (3): 166-171.
- Real Decreto-ley 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del sistema nacional de salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011.
- Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.
- Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales.
- Real Decreto 2259/1994 que regula los almacenes farmacéuticos de distribución al mayor de medicamentos de uso humano, productos sanitarios y material de acondicionamiento.

- Real Decreto del 6 de marzo de 1919.
- Real Farmacopea Española. 3ª Ed. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 2005.
- Reddy J, Kumudavalli R, Usman M, Lalwani M & Rao M. Comparison of hepatic peroxisome proliferation effect and its implication for hepatocarcinogenicity of phthalate esters. *Environ Health Persp* 1986; 65: 317-327.
- Reed RA, Harmon P, Manas D, Wasylaschuk W, Galli C, Biddell R *et al.* The role of excipients and package components in the photostability of liquid formulations. *PDA J Pharm Sci Technol* 2003; 57 (5): 351-368.
- Reglamento 1895/2005/CEE de la Comisión, de 18 de noviembre de 2005, sobre la restricción de uso de determinados derivados epoxídicos en materiales y objetos destinados a entrar en contacto con alimentos.
- Remon JP and Bogaert MG. Loss of glyceryl trinitrate and isosorbide dinitrate during infusion: a literature survey and practical recommendations. *Acta Clin Belg* 1983; 38 (5): 328-334.
- Renuka Gupta, Singh Kamalinder KC, Shah U. Stability studies on a cough syrup in plastic containers. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2007; 69 (3): 408-413.
- Rhiannon W, Matthew R, Phil R, Steve R, Mark O. Stability of pharmaceutical products in multi-compartment compliance aids. School of Pharmacy and Biomolecular Science, Liverpool John Moores University, Liverpool. 2012.
- Rhone-Poulenc Rorer Pharmaceuticals Inc. Collegeville, PA. Information insert for Taxotere (docetaxel) for injection concentrate revised in July, 1997.
- Rius P, Gascón MP, Sánchez A, Barau M, Capdevila C, Estrada M. Servicio de Sistemas Personalizados de Dosificación: coste del servicio frente al margen de los medicamentos. *PharmaCare* 2013; 15 (1):
- Roberts MS, Cossum PA, Kowaluk EA and Polack AE. Factors affecting the availability of organic nitrates, from plastic infusion systems: structure of organic nitrate, nature of plastic and effect of temperature. *IJP* 1983; 17 (2-3): 145-159.
- Roest MA, Shaw S, Orton DI. Insulin-injection-site reactions associated with type I latex allergy. *New Engl J Med* 2003; 348 (Supl. 3): 265-266.
- Rossert J, Casadevall N, Eckardt KU. Anti-erythropoietin antibodies and pure red cell aplasia. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (2): 398-406.
- Roth B, Herkenrath P, Lehmann HJ, Ohlar HD, Homing HJ, Benz-Bohm G *et al.* Di- (2-ethylhexyl)- phthalate as plasticizer in PVC respiratory tubing systems:

- indications of hazardous effects on pulmonary function in mechanically vented, preterm infants. *Eur J Pediatr* 1998; 147: 41-46.
- Roy A, Epstein J, Onno E. Latex allergies in dentistry: recognition and recommendations. *JCDA* 1997; 63 (4): 297-300.
 - Ruiz LL, Reyes N, Aroche K, Tolosa V, Simanca V, Rodríguez T *et al.* Influence of packaging material on the liquid stability of interferon-alfa-2b. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2005; 8 (2): 207-216.
 - Sacha GA, Saffell-Clemmer W, Abram K, and Akers MJ. Practical fundamentals of glass, rubber, and plastic sterile packaging systems. *Pharm DevTechnol* 2010; 15 (1): 6-34.
 - Sakurai K, Kawazuma M, Adachi T, Harigaya T, Saito Y, Hashimoto N *et al.* Bisphenol A affects glucose transport in mouse 3T3-F442A adipocytes. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 209-214.
 - Salazar-Macian R (Editor). *Tecnología Farmacéutica Industrial* (2 Volúmenes). Barcelona. 2003.
 - Salazar de Plaza E, Pimentel Herrezuelo E. Alergia al látex. *Acta odontológica venezolana* 2001; 39 (2): 74-75.
 - Sarsfield BA, Maloy JT. Short-term chronoamperometric screening of chlorpromazine-package interactions. *J Pharm Sci* 1998; 87 (9): 1130-1137.
 - Sastre J, Fernández-Nieto M, Rico P, Martín S, Barber D, Cuesta J, *et al.* Specific immunotherapy with a standardized latex extract in allergic workers: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (Supl. 5): 985-994.
 - Sautou V, Chopineau J, Gremeau I, Chevrier R, Bruneaux F. Compatibility with medical plastics and stability of continuously and simultaneously infused isosorbide dinitrate and heparin. *Int J Pharm* 1994; 107 (2): 111-119.
 - Sautou-Miranda V, Levadoux E, Groueix M.-T, Chopineau J. Compatibility of propofol diluted in 5% glucose with glass and plastics (polypropylene, polyvinylchloride) containers. *Int J Pharm* 1996; 130 (2): 251-255.
 - Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: Clinical implications and future prospects. *Clinical Therapeutics* 2002; 24 (11): 1720-1740.
 - Schneider J.J, Good P, Ravenscroft P.J. Effect of tubing on loss of clonazepam administered by continuous subcutaneous infusion. *Journal of Pain and Symptom Management* 2006; 31(6): 563-567.

- Schönknecht T. The Universe of Pre-filled Syringes and Injection Devices. Bethesda: Ph.D.Gerresheimer pharmaSystemsBünder Glas GmbH. 2006.
- Schwartz HA, Zurowski D. Anaphylaxis to latex in intravenous fluids. J Allergy Clin immun 1993; 92 (2): 358-359.
- Sendón García R, Paseiro Losada P. Determination of bisphenol A diglycidyl ether and its hydrolysis and chlorohydroxy derivatives by liquid chromatography-mass spectrometry. J Chromatogr 2004; 1032 (1-2): 37-43.
- Sharma B, Bader F, Templeman T, Lisi P, Ryan M, Heavner GA. Technical investigations into the cause of the increased incidence of antibody-mediated pure red cell aplasia associated with Eprex. EJHP 2004; 5: 86-91.
- Shojaei AR, Haas DA. Local anesthetic cartridges and latex allergy: a literature review. J Can Dent Assoc 2002; 68 (10): 622-626.
- SIGRE. Sistema Integrado de Gestión y Recogida de Envases del sector farmacéutico. Iniciativas del sector farmacéutico en la prevención de residuos de envases. Catálogo II. Abril 2006.
- Sikole A, Spasovski G, Zafirov D, Polenakovic M. Epoetin omega for treatment of anemia in maintenance hemodialysis patients. Clin Nephrol 2002; 57: 237-245.
- Silva MJ, Reidy JA, Preau JL, Samandar E, Needham LL, Calafat AM. Measurement of eight urinary metabolites of di (2-ethylhexyl) phthalate as biomarkers for human exposure assessment. Biomarkers 2006; 11 (1): 1-13.
- Simmchen J, Ventura R, and Segura J. Progress in the Removal of Di-[2-Ethylhexyl]-Phthalate as Plasticizer in Blood Bags. Transfusion Medicine Reviews 2012; 26 (1): 27-37.
- Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod 2001; 16 (5): 972-978.
- Sluzky V, Klibanov AM, Langer R. Mechanism of insulin aggregation and stabilization in agitated aqueous solutions. Biotechnol Bioeng 1992; 40 (8): 895-903.
- Sluzky V, Tamada JA, Klibanov AM, Langer R. Kinetics of insulin aggregation in aqueous solutions upon agitation in the presence of hydrophobic surfaces. Proc Natl Acad Sci 1991; 88 (21): 9377-9381.
- Smistad G, Waaler T, Roksvaag PO. The influence of product factors on the migration in soft polyvinyl chloride infusion fluid bags. Acta Pharm Nord. 1989; 1 (6): 313-320.

- Smith CC. Risk of latex allergy from medication vial closures. *Ann Pharmacother* 1999; 33 (3): 373-374.
- Søbørg T, Basse LH, Halling-Sørensen B. Risk assessment of topically applied products. *Toxicology* 2007; 236 (1-2): 140-148.
- Søbørg T, Hansen SH, Halling-Sørensen B. Determination of bisphenol diglycidyl ethers in topical dosage forms. *J Pharmaceut Biomed* 2006; 40 (2): 322-330.
- Solomun L, Ibric S, Boltic Z, Djuric Z, Stupar B. The impact of primary packaging on the quality of parenteral products. *J Pharmaceut Biomed* 2008; 48 (3): 744-748.
- Soriano MDC, Sánchez-Lafuente C, Álvarez J, Holgado MA: Acondicionamiento de medicamentos: funciones y tipos de envasado. *Industria Farmacéutica. Tecnología Industrial* 2000; 15 (3): 95-101.
- Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet*. 1993; 341(8857):1392-1395.
- Storrington PL, Tiplady RJ, Gaines Das RE, Stenning BE, Lamikanra A, Rafferty B, *et al*. Epoetin alfa and beta differ in their erythropoietin isoform compositions and biological properties. *Br J Haematol* 1998; 100 (1): 79-89.
- Suárez S. Genotoxicity of the coating lacquer on food cans, bisphenol A diglycidyl ether (BADGE), its hydrolysis products and a chlorohydrin of BADGE. *Mutation Research*. 2000; 470: 228-221.
- Sueiro RA, Araujo M, Suárez S y Garrido MJ. Mutagenic potential of bisphenol A diglycidyl ether (BADGE) and its hydrolysis-derived products in the Ames Salmonella assay. *Mutagenesis* 2001; 16 (4): 303-307.
- Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S, Makino T and Suzumori K. Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Human Reprod* 2005; 20 (8): 2325-2329.
- Sussman GL, Beezhold DH, Kurup VP. Allergens and natural rubber proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110 (Supl. 2): 33-39.
- Synold TW, Dussault II and BM Forman. The orphan nuclear receptor SXR coordinately regulates drug metabolism and efflux. *Nat Med* 2001; 7(5):584-590.
- Takehisa H, Naoko E, Masahiko S, Katsuhide T, Moriyuki O, Keizoh S, *et al*. Release behavior of diethylhexyl phthalate from the polyvinyl-chloride tubing

- used for intravenous administration and the plasticized PVC membrane. *Int J Pharm* 2005; 297: 30-37.
- Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocrine Journal* 2004; 51 (2): 165-169.
 - Task Force on Allergic Reactions to Latex. American Academy of Allergy and Immunology Committee Report. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:16-18.
 - Terasaki M, Kazama T, Shiraishi F, Makino M. Identification and estrogenic characterization of impurities in commercial bisphenol A diglycidyl ether (BADGE). *Chemosphere* 2006; 65 (5): 873-880.
 - Terrados S, Blanca M, Justicia JL, Moreno F, Mayorga C. The presence of latex can induce false-positive skin tests in subjects tested with penicillin determinants. *Allergy* 1997; 52 (2): 200-204.
 - The EFSA Journal. Scientific opinion on bisphenol A: evaluation of a study investigating its neurodevelopmental toxicity, review of recent scientific literature on its toxicity and advice on the Danish risk assessment of bisphenol A. 2010; 8 (9):1829.
 - The EFSA Journal. Toxicokinetics of bisphenol A - Scientific opinion of the panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC). 2008; 759: 1-10
 - The EFSA Journal. Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane. 2006; 428.
 - The Japanese Pharmacopoeia. Ministry of Health, Labour and Welfare, 16th Edition. 2011.
 - Thirumangalathu R, Krishnan S, Ricci MS, Brems DN, Randolph TW, Carpenter JF. Silicone oil and agitation induced aggregation of a monoclonal antibody in aqueous solution. *J Pharm Sci* 2009; 98 (9): 3167-3181.
 - Thomsen DJ, Burke TG. Lack of latex contamination of solutions withdrawn from vials with natural rubber stoppers. *Am J Health-Syst Ph* 2000; 57(1): 44-47.
 - Tickner JA, Schettler T, Guidotti T, McCally M, Rossi M. Health risks posed by Use of Di-2-Ethylhexyl Phthalate (DEHP) in PVC. *Medical Devices: A Critical Review. Am J Ind Med* 2001; 39 (1): 100-111.
 - Toci G, Shah S, Al-Faqih A, Beezold D, McGeady SJ, Thomas J. Oral latex desensitization of healthcare workers. *Allergy Clíni Immunol* 2001; 101:1: 2: S 161.

- Towse A, O'Brien M, Twarog FJ, Braimon J, Moses AC. Local reaction secondary to insulin injection: a potencial role for latex antigens in insulin vials and syringes. *Diabetes Care* 1995; 18 (Supl. 8): 1195-1197.
- Tunbridge LJ, LLOYD JV, Penhall RK, Wise AL, Maloney T. Stability of diluted heparin sodium stored in plastic syringes. *Am J Hosp Pharm* 1981; 38 (7): 1001-1104.
- Uettwiller I, Dubut D, Voute N. Quantification of protein adsorption onto the surface of single-use flexible containers. *BioProcess International* 2006; 4 (6): 22-26.
- United States Pharmacopoeial. USP 36–NF 31. Convention Inc, Rockville, MD. Rockville. 2013.
- Van Dooren AA. PVC as pharmaceutical packaging material. A literature survey with special emphasis on plasticized PVC bags. *Pharm Weekbl Sci* 1991; 13 (3): 109-118.
- Vassallo SA, Thurston TA, Kim SH, Todres ID. Allergic reaction to latex from stopper of a medication vial. *Anesth Analg* 1995; 80: 1057-1058.
- Venkataramanan R, Burckart GJ, Ptachcinski RJ, Blaha R, Logue LW, Bahnson A *et al.* Leaching of diethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride bags into intravenous cyclosporine solution. *Am J Hosp Pharm* 1986; 43 (11): 2800-2802.
- Ventura JM, Fernández EM, Alós M, Vila M, Bataller A. Selección de recursos farmacoterapéuticos para asegurar un entorno perquirúrgico exento de látex. *Farmacia Hospitalaria* 2001; 25 (4): 208-214.
- Vidaeff AC and Sever LE. In utero exposure to environmental estrogens and male reproductive health: a systematic review of biological and epidemiologic evidence. *Reprod Toxicol* 2005; 20 (1): 5-20.
- Vila Jato JL. Tecnología farmacéutica. Volumen II: Formas farmacéuticas. Madrid: Ed. Síntesis S.A; 1997.
- Vom Saal FS, Taylor JA. Adverse health effects of bisphenol A (BPA): Implications for the use of BPA in hemodialyzers and other medical equipment. *Spektrum der Dialyse & Apherese* 12/2011.
- Von Rettberg H, Hannman T, Subotic U, Brade J, Schaible T, Waag KL *et al.* Use of di(2-ethylhexyl)phthalate-containing infusion systems increases the risk for cholestasis . *Pediatrics* 2009; 124 (2): 710-716.
- Wagner S, Breiteneder H. Hevea brasiliensis latex allergens: current panel and clinical relevance. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136 (1): 90-97.

- Wakankar AA, Wang YJ, Canova-Davis E, Ma S, Schmalzing D, Grieco J *et al.* On developing a process for conducting extractable–leachable assessment of components used for storage of biopharmaceuticals. *J Pharm Sci* 2010; 99 (5): 2209-2218.
- Walker R. Stability of medicinal products in compliance devices. *Pharm J* 1992; 248: 124-126.
- Ward, JM, Peters JM, Perella CM. & Gonzalez FJ. *Toxicol Pathol* 1998; 26 (2): 240-246.
- Waugh WN, Trissel LA, Stella VJ. Stability, compatibility, and plasticizer extraction of taxol (NSC-125973) injection diluted in infusion solutions and stored in various containers. *Am J Hosp Pharm* 1991; 49 (7): 1520-1524.
- Weber G, Gross J, Kromminga A, Loew HH, Eckardt KU. Allergic skin and systemic reactions in a patient with pure red cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies challenged with different epoetins. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (9): 2381-2383.
- Weuve J, Sanchez BN, Calafat AM, Schettler T, Green RA, Hu H, *et al.* Exposure to phthalates in neonatal intensive care unit infants: urinary concentrations of monoesters and oxidative metabolites. *Environ Health Perspect* 2006; 114 (9): 1424-1431.
- Wilches I, Halbaut L, Aróztegui M, Barbé C. Dispositivos multicompartimentales para la ayuda al cumplimiento terapéutico. *Pharmaceutical Care España* 2001; 3 (3): 177-186.
- Wittassek M, Holger Martin Koch HM, Angerer J and Brüning T. Review. Assessing exposure to phthalates – The human biomonitoring approach. *Mol. Nutr. Food Res* 2011; 55 (1): 7-31.
- Wolff MS, Britton JA, Boguski L, Hochman S, Maloney N, Serra N, *et al.* Environmental exposures and puberty in inner-city girls. *Environ Res* 2008; 107(3):393-400.
- Wolff MS, Teitelbaum SL, Pinney SM, Windham G, Liao L, Biro F *et al.* Investigation of relationships between urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols and pubertal stages in girls. *Environ Health Persp* 2010; 118 (7): 1039-1046.
- Wong M, Marion R, Reed K, Wang Y. Sorption of unoprostone isopropyl to packaging materials. *Int J Pharm* 2006; 307 (2): 163-167.

- World Health Organization. WHO. Background paper on epidemiological studies on BPA. FAO/WHO Expert Meeting on Bisphenol A (BPA). Ottawa, Canada, 2-5 November 2010.
- World Health Organization. WHO. Guidelines on packaging for pharmaceutical products. Technical report Series 2002; 902: 119-156.
- World Health Organization WHO. Generic drugs: the hidden issues of quality and cost. 2000; 14 (2): 77-81.
- World Health Organization. Plastic containers for Pharmaceuticals. Testing and control. 1974.
- www.abbott.es/ (acceso mayo 2011).
- www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2000/20262S36LBL.PDF (acceso febrero 2011)
- www.aefi.org/ (acceso diciembre 2011).
- www.acofarma.es/ (acceso julio 2012).
- www.aemps.gob.es/ (acceso 2010-2014).
- www.aerocan.eu/ (acceso diciembre 2012).
- www.aeropump.de/ (acceso noviembre 2012).
- www.ainia.es/ (acceso septiembre 2010).
- www.amcor.com (acceso octubre 2012).
- www.anota.es/ (acceso septiembre 2013).
- www.asac.net/ (acceso mayo 2012).
- www.astm.org/ (acceso septiembre 2012).
- www.astrazeneca.es/ (acceso mayo 2012).
- www.balda-medical.de/ (acceso octubre 2012).
- www.baxter.es (acceso febrero 2012)
- www.bd.com/es/ (acceso enero 2013).
- www.bespak.com (acceso noviembre 2012).
- www.biopharminternational.com (acceso julio 2012).

- www.cedimcat.info/ (acceso abril 2010).
- www.cflex.com/ (acceso noviembre 2012).
- www.cienytech.com (acceso noviembre 2010).
- www.cofares.es/ (acceso julio 2012).
- [www.cof-navarra.com/archivos/publicaciones/REVISTA%20ALBARELO/Albarelo%2009%20\(2006\).pdf](http://www.cof-navarra.com/archivos/publicaciones/REVISTA%20ALBARELO/Albarelo%2009%20(2006).pdf) (acceso octubre 2013)
- www.ecfuste.com/ (acceso mayo 2012).
- www.ecoembes.com (acceso marzo 2010).
- www.ema.europa.eu/ (acceso 2010-2014).
- www.fagron.es/ (acceso julio 2012).
- www.fda.gov/ (acceso 2010-2014).
- www.gerresheimer.com/ (acceso noviembre de 2012).
- www.grifols.com/ (acceso octubre 2012).
- www.guinama.com/ (acceso julio 2012).
- www.helvoet.com/ (acceso diciembre 2012).
- www.ich.org/ (acceso 2010-2014).
- www.ine.gob.mx/ (acceso mayo 2010).
- www.iso.org/ (acceso 2010-2014).
- www.jnjpharmarnd.com/ (acceso abril 2010).
- www.josemestre.com/ (acceso julio 2012).
- www.kpfilms.com/ (acceso julio 2012).
- www.larranagacomercial.com/ (acceso julio 2012).
- www.lindalgroup.com (acceso diciembre 2012).
- www.manrex.com/ (acceso abril 2012).
- www.meadwestvaco.com/ (acceso diciembre 2012).

- www.mhplastics.com/ (acceso septiembre 2012).
- www.microcaya.com/ (acceso noviembre 2012).
- www.neopac.com/ (acceso diciembre 2012).
- www.neutroplast.com/es/ (acceso diciembre 2012).
- www.nuovavitrofin.com/ (acceso noviembre 2012).
- www.ondrugdelivery.com (acceso enero 2011).
- www.packworld.com/ (acceso julio 2012).
- www.pda.org/ (acceso enero 2012).
- www.pfizer.es/ (acceso septiembre 2012).
- www.pmda.go.jp/english/pharmacopoeia/pdf/jpdata/JP16eng.pdf (acceso 2011-2014).
- www.presspart.com (acceso septiembre 2012).
- www.puertogaliano.es/ (acceso septiembre 2012).
- www.quiminet.com (acceso enero 2012).
- www.rafesa.com/ (acceso septiembre 2012).
- www.ratiopharm.es/ (acceso octubre 2012).
- www.rexam.com/ (acceso noviembre 2012).
- www.roche.es/ (acceso octubre 2012).
- www.rpharms.com/ (acceso diciembre 2012).
- www.safetysyringes.com/ (acceso septiembre 2012).
- www.salvatbiotech.com/es (acceso octubre 2012).
- www.sefh.es/ (acceso mayo 2013).
- www.sigre.es/ (acceso marzo 2012).
- www.solvay.es/ (acceso octubre 2012).
- www.taplast.com/ (acceso septiembre 2012).
- www.tecnoglas.es/ (acceso septiembre 2012).

- www.tecnoplast.com/ (acceso mayo 2012).
- www.tekni-plex.com/ (acceso octubre 2012).
- www.ub.edu/museufar/ (acceso junio 2011).
- www.unilife.com/ (acceso septiembre 2012).
- www.uriach.com (acceso septiembre 2012).
- www.usp.org/ (acceso 2013-2014).
- www.venalink.es/ (acceso septiembre 2013).
- www.vencaser.com/ (acceso noviembre 2012).
- www.vetter-pharma.com/ (acceso octubre 2012).
- www.vicorva.com/ (acceso octubre 2012).
- www.westpharma.com/ (acceso octubre 2012).
- www.who.int/es/ (acceso noviembre 2013).
- Xu QA, Trissel LA, Martinez JF. Rapid loss of fentanyl citrate admixed with fluorouracil in polyvinyl chloride containers. *Ann Pharmacother* 1997; 31(3): 297-302.
- Yang Y, Gupta A, Carlin AS, Faustino PJ, Lyon RC, Ellison CD *et al*. Comparative stability of repackaged metoprolol tablets. *Int J Pharm* 2010; 385 (1-2): 92-97.
- Yang M, Ryu JH, Jeon R, Kang D, Yoo KY. Effects of bisphenol A on breast cancer and its risk factors. *Arch Toxicol* 2009; 83 (3): 281-285.
- Yang L, Milutinovic PS, Brosnan RJ, Eger EI, Sonner JM. The plasticizer di(2-ethylhexyl) phthalate modulates minobutyric acid type A and glycine receptor function. *Anesth Analg* 2007; 105: 393-396.
- Yuen PH, Denman SL, Sokoloski TD and Burkman AM. Loss of nitroglycerin from aqueous solution into plastic intravenous delivery systems. *J Pharm Sci* 1979; 68 (9): 1163-1166.
- Zachman RD. Vitamin A metabolism in the isolated perfused liver. [Tesis doctoral]. Tampa, FL: University of Florida; 1962.
- Zeidler C, Dettmering D, Schrammel W, Spiteller M. Compatibility of various drugs used in intensive care medicine in polyethylene, PVC and glass infusion containers. *EHP* 1999; 5 (3): 106-110.

- Zhang M, Ferrari M. Reduction of albumin adsorption onto silicon surfaces by Tween 20. *Biotechnol Bioeng* 1997; 56 (6): 618-625.
- Zhao XB, Courtney JM. Blood response to plasticized poly (vinyl chloride): Dependence of fibrinogen adsorption on plasticizer selection and surface plasticizer level. *J Mater Sci-Mater M* 2003; 14 (10): 905-912.